



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PALERMO

Dottorato di Ricerca in Medicina Clinica e Scienze del Comportamento

Dipartimento Biomedico di Medicina Interna e Specialistica Di.Bi.M.I.S

Settore Scientifico Disciplinare Medicina Interna (MED/09)

Obesità viscerale, rischio cardiometabolico e ipertrofia ventricolare sinistra: ruolo dell'adiponectina plasmatica

Il Dottore

Dott. Alessandro Raffa

Il Coordinatore

Prof. Antonio Pinto

Il Tutor

Prof. Rosario Scaglione

CICLO XXIX

Anno 2013-2016

INDICE

1. INTRODUZIONE	2
1.1 DEFINIZIONE DI OBESITÀ	3
1.2 EPIDEMIOLOGIA DELL'OBESITÀ	6
1.3 OBESITÀ E COINVOLGIMENTO CARDIOVASCOLARE	10
1.4 L'ORGANO ADIPOSO	16
2. ADIPOCITOCHINE	26
2.1 L'ORGANO ADIPOSO DISFUNZIONANTE E L'IPOTESI INFIAMMATORIA	27
2.2 ADIPONECTINA	30
3. OBIETTIVI DELLO STUDIO	40
3.1 SOGGETTI	40
3.2 PARAMETRI CLINICI	41
3.3 METODI	43
3.4 ANALISI STATISTICA	45
3.5 RISULTATI	46
3.6 DISCUSSIONE E CONCLUSIONI	51
BIBLIOGRAFIA	56

1. INTRODUZIONE (Ref: M1, M2)

L'obesità rappresenta oggi, secondo i dati dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), un fenomeno a carattere epidemico che riguarda principalmente i paesi industrializzati ma che interessa anche quelli in via di sviluppo tecnologico, ragione per la quale si identifica con il termine di "Globesità".

L'obesità è riconosciuta come una malattia ad andamento cronico, caratterizzata da un abnorme sviluppo di tessuto adiposo e da un eccessivo deposito di lipidi in vari tessuti corporei anche extra-adiposi ed è implicata nella comparsa di svariate patologie cardiometaboliche con notevole ricaduta sui costi per la salute, contribuendo a determinare 1 milione di morti su base annua, almeno in Europa. Si è inoltre stimato che l'incremento di una unità del BMI di un individuo aumenta la sua spesa sanitaria del 2,3 %. L'obesità costituisce, pertanto, non solo un problema di salute, ma un problema socio-economico, a causa dell'invalidità che essa produce e dei conseguenti danni al sistema economico sociale: dalla minore produttività, soprattutto in età lavorativa (dal 1970 la prevalenza di obesità in età giovanile è decuplicata), ai maggiori costi sanitari diretti ed indiretti.

1.1. DEFINIZIONE DI OBESITÀ (Ref: M1, M2, 1-3)

Indice di Massa Corporea

L'OMS definisce l'obesità come una *malattia cronica ad eziopatogenesi multipla*. In base a raccomandazioni OMS del 1998, valide per le popolazioni occidentali, l'obesità viene classificata sulla base dell'indice di massa corporea o **Body Mass Index (BMI)**; già proposto da Quetelet nel 1868) ottenuto dalla formula:

PESO, espresso in Kg **diviso ALTEZZA**, espressa in metri, al quadrato (Tabella 1).

Tabella 1: classificazione del peso sulla base del BMI nelle popolazioni occidentali ed in quelle asiatiche

Definizione	BMI Occidente	Classe	BMI Asia
	Kg/m ²		Kg/m ²
Sottopeso	< 18,5		< 18,5
Normopeso	18,5 -24,9		18,5 – 22,9
Sovrappeso	25,0 – 29,9		23 -24,9
Obesità	30,0 – 34,9	I	25 – 29,9
	35,0 – 39,9	II	≥ 30
	> 40	III	

Il BMI correla in modo attendibile con la percentuale di tessuto adiposo presente nel corpo umano ed è considerato un parametro in grado di stratificare il rischio relativo di mortalità per tutte le cause per i soggetti obesi. Uno studio europeo come il PROCAM ha dimostrato che in tutte le fasce d'età il BMI correla ad esempio con i livelli plasmatici di alcuni fattori di rischio cardiovascolare (HDL in modo inverso, LDL in modo consensuale) mentre meno chiara è la correlazione con il rischio di sviluppare coronaropatia. Il BMI non è infatti in

grado di distinguere la composizione corporea tra massa magra, massa grassa e componente liquida, nè di descrivere il fenotipo della distribuzione del tessuto adiposo corporeo. Ad esempio si è dimostrato negli anni che nei soggetti asiatici lo stesso rischio cardiovascolare incorre per valori di BMI inferiori rispetto ai soggetti europei e similmente i polinesiani, caratterizzati da una componente muscolare più rappresentata, a parità di BMI, presentano livelli di acidi grassi circolanti più bassi rispetto agli europei. Ciò dimostra che il BMI non può essere utilizzato come strumento singolo per la definizione di obesità e, tantomeno, per stratificare il rischio dello sviluppo di complicanze metaboliche e/o cardiovascolari. La definizione di obesità ha bisogno pertanto di altri parametri e probabilmente anche di un adattamento su base geografica.

Circonferenza vita ed Indice Vita Fianchi

Un indice che si è dimostrato essere in grado di meglio definire l'obesità e la sua regionalità corporea è la misurazione della Circonferenza Vita (Waist) ed il calcolo dell'Indice Vita Fianchi (waist-to-hip ratio). Tale misurazione si esegue semplicemente con un metro da sarta a livello del punto medio della distanza fra il margine inferiore dell'ultima costa ed il margine superiore della cresta iliaca (OMS 1995). La misura dei fianchi viene invece presa a livello della pelvi nel punto di massima circonferenza delle natiche.

La Circonferenza Vita e l'Indice Vita Fianchi riprendono il tradizionale concetto (descritto da Vague nel 1947), che descrive e distingue un'obesità ginoide, nella quale prevalgono i depositi sottocutanei di tessuto adiposo a livello di cosce e glutei, dall'obesità androide, nella quale invece prevale il deposito di tessuto adiposo nei visceri addominali (ma anche a livello epicardico), determinando un aumento della circonferenza vita (Figura 1). Questo indice correla con la quantità globale di tessuto adiposo viscerale, che, come vedremo, ha

un'attività diversa dal tessuto adiposo sottocutaneo, dal momento che è ormai ampiamente noto che esso risulta maggiormente correlato allo sviluppo delle complicanze metaboliche e cardiovascolari dell'obesità.

La circonferenza vita preferibile nei maschi è dunque <102 cm, e < 88 cm nelle femmine e analogamente l'Indice Vita Fianchi è $<0,95$ nei maschi ed $< 0,8$ nelle femmine. Questi valori non possono essere utilizzati come cut off nelle popolazioni asiatiche nelle quali, a parità di circonferenza vita, maggiore è l'accumulo di grasso viscerale per cui, per queste popolazioni, l'OMS ha proposto i seguenti valori soglia: 90 cm per i maschi e 80 cm per le femmine. Al di sopra di questi valori è statisticamente aumentato il rischio di infarto miocardio in tutti i diversi gruppi etnici.

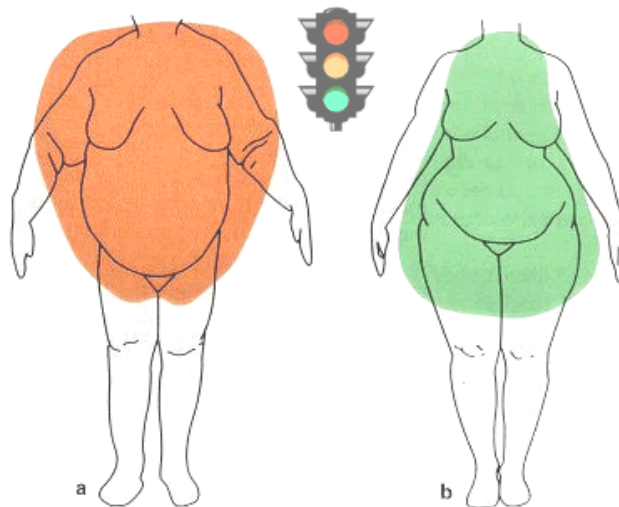


Figura 1: Obesità Androide (a sinistra) e ginoide (a destra).

1.2 EPIDEMIOLOGIA DELL'OBESITÀ (Ref: M2, 4-7)

Quando si affronta l'epidemiologia dell'obesità il dato che sorprende e preoccupa è l'aumento vertiginoso e rapido della sua prevalenza in un arco temporale relativamente ristretto come quello delle ultime tre decadi. Tale dato, come suggerisce la definizione di globesità dell'OMS, è generalizzato a livello mondiale (con qualche rara eccezione per alcuni paesi asiatici come il Giappone) tanto che l'obesità rappresenta "uno dei maggiori problemi di salute pubblica dei nostri tempi". L'OMS stima che nel mondo vivano circa 400 milioni di individui obesi adulti (ovvero con età superiore ai 15 anni).

L'obesità costituisce un "paradosso alimentare": mentre infatti nelle nazioni più povere si combatte la denutrizione, nei paesi ad elevato tenore economico o in via di sviluppo è presente un'alimentazione qualitativamente e quantitativamente sbagliata che favorisce l'accumulo di tessuto adiposo. Il trasferimento delle abitudini alimentari occidentali dai paesi più sviluppati a quelli in via di sviluppo determina un aumento della prevalenza dell'obesità in questi ultimi ma con un'importante differenza:

mentre nei paesi in via di sviluppo le classi a rischio di obesità sono quelle economicamente privilegiate, in cui ricchezza e prestigio si traducono in maggiori disponibilità alimentari (vedi popolazioni delle isole del pacifico), nei paesi ricchi e con diffusa abbondanza di cibo le classi sociali più esposte sono quelle a ridotto tenore economico e culturale, meno consapevoli delle problematiche derivanti dall'obesità.

Negli USA, dove il fenomeno obesità è stato monitorato con studi osservazionali fin dal 1960 la prevalenza dell'obesità si è dimostrata relativamente costante dal 1960 al 1980 (dal 13,4 al 15 %), dopodiché è progressivamente aumentata in entrambi i sessi e per tutte le fasce di età.

Negli anni 2003 - 2004 la prevalenza degli adulti in sovrappeso o obesi era pari al 66,3 %, rispetto al 65,7% del periodo 2001 - 2002, al 64,5 % del periodo 1999 - 2000 e al 55,9

% del periodo 1980 - 1990; la prevalenza della sola obesità è aumentata dal 22,9 % (1980 - 1990), al 30,5% (1999 - 2000), al 30,6 % (2001 - 2002) al 32,2 % (2002 - 2004) (Odgen, 2006). La prevalenza dell'obesità grave (BMI > 40 Kg/m²) negli anni 2003 - 2004 risultava pari al 4,8%.

Sempre in quest'ultima rilevazione la prevalenza del sovrappeso era più elevata nel sesso maschile (70,8 %) rispetto al sesso femminile (61,8%) e la prevalenza dell'obesità distribuita per età, sesso e gruppo etnico variava da un minimo del 23,9% nelle donne bianche non ispaniche di età compresa tra i 20 ed i 39 anni al 57,5% delle donne di razza nera non ispaniche di età compresa tra i 40 e i 59 anni. Non esistevano invece differenze significative nella prevalenza dell'obesità tra gli uomini delle diverse categorie razziali in tutti i gruppi di età. 8, 9

In Europa la popolazione in sovrappeso raggiunge i 400 milioni di individui mentre quella propriamente obesa (secondo i criteri OMS) si ferma a 130 milioni di individui, con un aumento positivamente correlato con l'età, come riportato dal report della sezione Europea dell'OMS del 2007. Il paese europeo con la più alta prevalenza di obesità è il Regno Unito di Gran Bretagna ed Irlanda del Nord con un tasso del 23 %, mentre i due paesi con prevalenza più bassa sono la Svizzera e la Norvegia con un tasso di prevalenza dell'8 % (Figura 2).

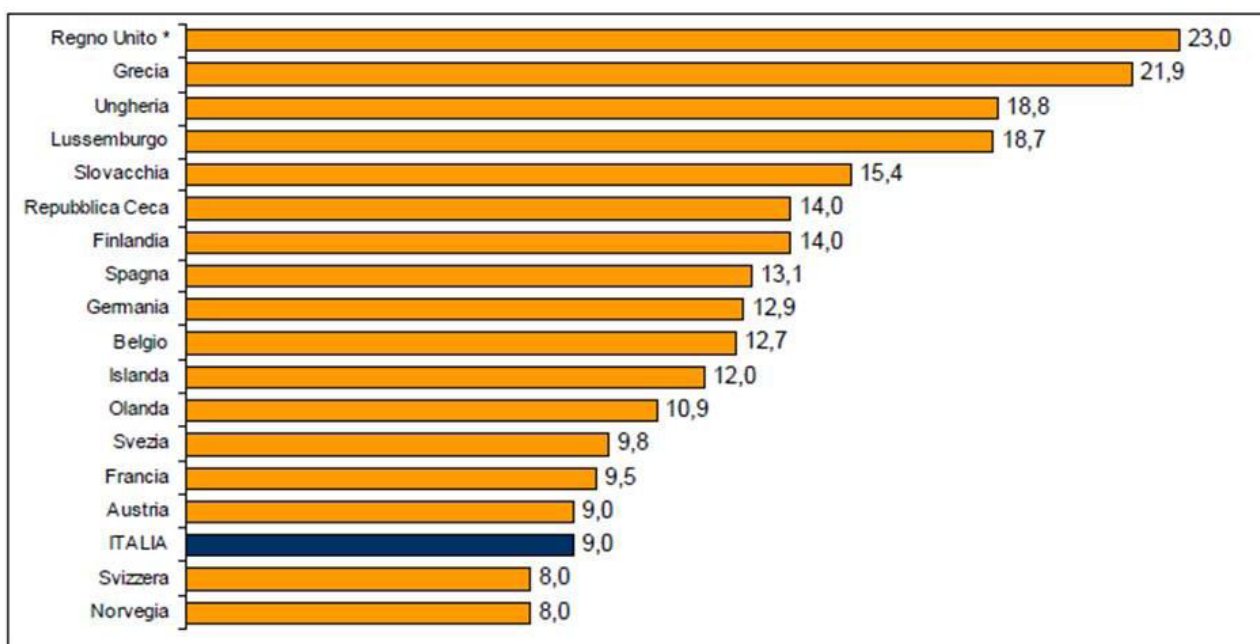


Figura 2: Percentuale di adulti obesi (> 15 anni) in alcuni paesi europei. Fonte OECD Health Data 2006.

Per quel che riguarda l'Italia, le fonti attualmente disponibili a livello nazionale su peso e statura degli Italiani sono quelle derivanti dall'indagine dell'ISTAT (Istituto Nazionale di Statistica) relativa alle “Condizioni di salute, fattori di rischio e ricorso ai servizi sanitari”, realizzata nel 2005 e pubblicata nel marzo 2007. Il campione complessivo dell'indagine ha compreso circa 60.000 famiglie. I dati sono forniti attraverso auto-dichiarazioni degli intervistati con conseguente probabile disistima dei valori di peso ed altezza (più verosimilmente una sovrastima dell'altezza e una sottostima del peso).

I livelli di obesità nella popolazione adulta in Italia non sono così allarmanti come quelli registrati negli Stati Uniti d'America, dove oltre il 30 % delle persone di 15 anni e più è obeso, e, rispetto agli altri paesi europei, l'Italia si colloca nella parte bassa della graduatoria (Figura 2). Le stime riferite al 2005 evidenziano che, utilizzando la classificazione dell'OMS, la maggioranza della popolazione adulta (52,6 % delle persone di 18 anni e più), è in condizione di normopeso, più di un terzo della stessa popolazione (34,2 %) è in sovrappeso, il **9,8 %** è **obeso** ed il restante 3,4 % è sottopeso.

L'obesità però è in crescita: sono circa 4 milioni e 700 mila le persone adulte obese in Italia, con un incremento percentuale di circa il 9 % rispetto al quinquennio precedente. L'incremento dell'obesità è dovuto soprattutto all'aumento registrato nella popolazione maschile, in particolare nei giovani adulti di 25 - 44 anni e tra gli anziani. In particolare tra gli uomini di 25 - 44 anni, l'obesità aumenta tra i diplomati e le persone con licenza media di 25 - 44 anni e tra gli anziani che hanno conseguito la licenza media.

Al crescere dell'età, la quota di soggetti con eccesso di peso aumenta. Sono il 2,1 % soggetti tra 18 -24 anni obesi mentre il valore massimo del 15,6 % è nella fascia di età 65 - 74 anni. Analogo andamento si osserva per le persone in sovrappeso: tra i giovani di 18 - 24 anni la percentuale è di circa il 13,1 % (e per i maschi sale al 17,9 %) e raggiunge il livello massimo (46,1 %) tra i 65 e i 74 anni.

L'eccesso di peso è più diffuso tra gli uomini, ma le differenze di genere sono più marcate per il sovrappeso: il 42,5 % degli uomini e il 26,6 % delle donne. La metà della popolazione maschile tra i 45 - 74 anni è in sovrappeso.

Il **controllo del peso** rientra tra i comportamenti che pongono in primo piano la responsabilità individuale nella tutela della salute. Sembra quindi rilevante evidenziare che controllano il proprio peso almeno una volta al mese il 52,6 % delle persone di 18 anni e più. La quota è più alta tra i sottopeso e i normopeso (54,8 % e 54,1 %) e più bassa tra le persone in sovrappeso (50,2 %) e tra gli obesi (52,0 %). Le donne controllano il proprio peso almeno una volta al mese in misura maggiore rispetto agli uomini (60,1 % contro il 44,5 %) ma le differenze di comportamento si riducono molto tra gli anziani. Fino ai 44 anni si fa più attenzione al proprio peso, fra le donne la quota raggiunge il 67,4 % e si mantiene costante in tutte le condizioni di peso, fra gli uomini fino a 44 anni il 45,8 % controlla il proprio peso almeno una volta al mese, con una quota più alta tra gli obesi (48,8 %). Ben il 13,9 % delle persone obese e il 13,7% di quelle sovrappeso non hanno mai

controllato il loro peso, contro il 12,9 % dei normopeso. Per le donne anziane obese la quota sale al 17,8 %, per gli uomini la quota più elevata è tra gli obesi fino ai 44 anni (15,2 %).

1.3 OBESITÀ E COINVOLGIMENTO CARDIOVASCOLARE (Ref: M3, M4, 7-19)

Nella presente tesi analizzeremo le relazioni tra l'Obesità, l'adiponectina plasmatica e le modificazioni della morfologia e della funzione ventricolare sinistra, che rappresentano il substrato fisiopatologico del progetto di ricerca del mio dottorato.

Per tali motivi saranno riportati alcuni nuovi concetti inerenti la fisiopatologia del tessuto adiposo, odiernamente considerato un vero e proprio organo endocrino, la cui disfunzione (squilibrio tra la produzione di adipocitochine protettive in favore di adipocitokine aterogene, diabetogene e pro-infiammatorie) può essere responsabile del progressivo coinvolgimento cardiovascolare nei soggetti obesi o con elevato rischio cardiometabolico.

Modificazioni della geometria e della funzione ventricolare sinistra nell'obesità

L'Obesità è caratterizzata da tutta una serie di adattamenti cardiovascolari, consistenti in un aumento dei volumi circolanti e della portata cardiaca proporzionali all'eccesso ponderale. L'aumento della portata cardiaca, tipico dell'obeso, si manifesta precocemente, a causa del necessario incremento del flusso ematico per l'eccesso di tessuto adiposo. La frequenza cardiaca a riposo è di solito lievemente aumentata, mentre la gittata cardiaca è francamente aumentata. Le curve o gli indici di funzione sistolica, quali l'indice di carico di lavoro sulla pressione telediastolica del ventricolo sinistro o il rapporto tra il tempo di pre-eiezione ed il tempo d'eiezione, possono essere precocemente ridotti nei pazienti obesi.

Esistono alcuni dati indicativi dell'esistenza di una disfunzione ventricolare sinistra preclinica, caratterizzata da una riduzione della frazione d'eiezione ventricolare sinistra, sia a riposo, che dopo sforzo, soprattutto nei soggetti con obesità di lunga durata e con distribuzione del grasso di tipo centrale. A tali alterazioni possono associarsi modificazioni precoci della funzione diastolica ventricolare sinistra, consistenti soprattutto in un incremento del tempo di rilasciamento isovolumetrico. Tali alterazioni possono essere osservate in assenza di disfunzione sistolica e sono espressione d'alterato rilasciamento e/o compliance ventricolare sinistra, spesso conseguenti all'ipertrofia ventricolare sinistra documentabile più o meno precocemente negli obesi. Si tratta per lo più di un'ipertrofia eccentrica caratterizzata da dilatazione della camera ventricolare sinistra con spessori parietali normali o solo lievemente aumentati.

Il meccanismo responsabile della frequente presenza dell'ipertrofia ventricolare sinistra negli obesi è da ricercare fondamentalmente nelle modificazioni del carico emodinamico sul ventricolo sinistro e da fattori non emodinamici, tra cui recentemente particolare rilievo è stato dato all'adiponectina.

L'eccesso ponderale determina un incremento dei volumi circolanti con conseguente aumento della tensione diastolica della parete, replicazione in serie dei sarcomeri, allungamento dei miociti con dilatazione ed aumento della massa ventricolare sinistra.

All'aumento della portata cardiaca, inoltre, non corrisponde una riduzione proporzionale delle resistenze periferiche con conseguente aumento dei valori di pressione arteriosa. E' stato dimostrato che la prevalenza dell'ipertrofia ventricolare sinistra si raddoppia quando all'eccesso ponderale si associa l'ipertensione arteriosa. Tali modificazioni sono condizionate oltre che dal grado d'obesità, anche dalla sua durata. Infatti, nei soggetti con durata dell'obesità superiore a dieci anni, è possibile evidenziare un deficit significativo della frazione d'eiezione del ventricolo sinistro soprattutto sotto sforzo. Gli stessi soggetti

sono caratterizzati da una riduzione della popolazione dei recettori adrenergici linfocitari, sia superficiali che totali, correlata al grado d'obesità e da una disregolazione degli ormoni deputati al controllo del bilancio sodico. Tali alterazioni, unitamente alla presenza dell'ipertrofia e alla frequente associazione con la cardiopatia ischemica, potrebbero essere responsabili, nell'obeso, tanto più se iperteso, della progressiva comparsa nel tempo di modificazioni franche della funzione ventricolare sinistra che, persistendo nel tempo, possono condurre allo scompenso cardiaco, prima latente e poi conclamato.

I meccanismi non emodinamici sono invece mediati da vari segnali di natura metabolica ed endocrina, che stimolano lo sviluppo di ipertrofia ventricolare, anche in assenza di ipertensione arteriosa, come l'iperinsulinismo dei soggetti obesi, determinato dall'aumentata insulino-resistenza indotta da alti livelli plasmatici di leptina. L'insulina stimola sia l'ipertrofia miocardica che la deposizione di collagene a livello interstiziale nel miocardio, che sul piano macroscopico si manifesta con aumento della massa cardiaca.

Obesità e Cardiopatia ischemica

Dati prospettici di lungo periodo hanno dimostrato che l'obesità è un fattore di rischio indipendente di malattia coronarica; anzi, il grado di obesità correla con la probabilità di malattia coronarica già a partire da una situazione di sovrappeso. D'altro canto una riduzione del peso si accompagna ad un miglioramento dei valori di pressione arteriosa e di colesterolemia, tra i principali fattori di rischio per lo sviluppo di malattia coronarica. Comunemente si ritiene che la comparsa di malattia coronarica negli obesi sia la conseguenza dello svilupparsi più frequentemente e più precocemente dei diversi fattori di rischio cardiometabolici, quali complicanze dell'obesità:

- **L' ipertensione arteriosa** mostra una relazione di tipo lineare positiva con l'obesità.

Si è infatti evidenziato che un aumento di circa 10 Kg del peso corporeo si associa ad

una aumento di circa 3 mmHg della pressione arteriosa. I meccanismi alla base dell'aumento della pressione nel soggetto obeso sono molteplici ed includono sia meccanismi emodinamici (aumento del volume sanguigno circolante e della gittata cardiaca) che meccanismi ormonali e sistemici (la disfunzione endoteliale, l'iperglicemia, la presenza di Sdr delle Apnee Ostruttive Notturme, l'aumentato livello di alcune adipocitochine come la leptina, l'iperattività del sistema simpatico e dell'asse renina-angiotensina-aldosterone (RAS) (quest'ultimo meccanismo sostenuto anche dalla produzione di angiotensinogeno, pro-ormone dell'angiotensina II, a livello del tessuto adiposo bianco disfunzionante).

- la **dislipidemia** che negli obesi è comune ed è caratterizzata dall'aumento dei livelli plasmatici di trigliceridi, LDL-apo B e contemporaneamente dalla riduzione dei livelli plasmatici di HDL. Questo profilo metabolico è tipico dei soggetti con aumentata adiposità viscerale. Un aumento di grasso nella regione addominale si associa ad un aumento dei livelli circolanti delle piccole dense LDL.
- il **Diabete Mellito tipo II** che evolve dalla progressiva insulino-resistenza indotta dall'aumento del tessuto adiposo, fino alla **Sindrome Metabolica** (Tabella 2).

Fattori di rischio	WHO 1998	ATP III 2001	AACE 2002
Obesità	BMI > 30 <i>oppure</i> Indice Vita Fianchi > 0,9 (M) o > 0,85 (F)	Circonferenza vita: > 102 cm (M) > 88 cm (F)	BMI > 25 <i>oppure</i> Circonferenza vita: > 102 cm (M) > 88 cm (F)
Intolleranza glucidica			
	DM tipo 2 <i>oppure</i> ridotta tolleranza glucidica <i>oppure</i> insulino-resistenza	Glicemia a digiuno > 110 mg/dl	Glicemia a digiuno > 110 mg/dl <i>oppure</i> dopo OGTT glicemia al 120 minuto > 140 mg/dl
Ipertrigliceridemia	> 150 mg/dl	> 150 mg/dl	> 150 mg/dl
HDL	< 35 mg/dl (M) < 39 mg/dl (F)	< 40 mg/dl (M) < 50 mg/dl (F)	< 40 mg/dl (M) < 50 mg/dl (F)
Pressione arteriosa	> 160/90 mmHg <i>oppure</i> trattamento farmacologico	> 130/85 mmHg	> 130 / 85 mmHg
Altri fattori	Microalbuminuria > 20 µg/dl		Presenza di PCOS, sedentarietà, età, sesso, predisposizione familiare
CRITERI DIAGNOSTICI	2 criteri + D.M. tipo 2 <i>o</i> ridotta tolleranza glucidica <i>o</i> insulino-resistenza	con almeno 3 criteri presenti	

Tabella 2: definizioni della Sindrome Metabolica.

La sindrome metabolica è a nostro avviso di estrema importanza, in quanto è frequentemente associata all'obesità viscerale (da alcuni Autori viene addirittura considerata una complicanza di essa), e nella sua genesi un ruolo di rilievo viene attribuito alla presenza di disfunzione adipocitaria e di ipoadiponectinemia.

Quando la sindrome metabolica fu proposta come entità nosologica al termine degli anni 80 da Reaven, essa veniva definita dalla contemporanea presenza di insulino-resistenza e di un gruppo di alterazioni metaboliche, tra cui l'ipertrigliceridemia, bassi livelli di lipoproteina HDL e l'ipertensione arteriosa. Ben presto ci si convinse che il meccanismo fisiopatologico che ne è l'elemento iniziale, ovvero l'insulino-resistenza, è il risultato dello stato di obesità iniziale, in particolare di obesità viscerale, della quale sono inevitabilmente affetti i soggetti che sviluppano la sindrome metabolica.

Lo stato di insulino-resistenza che si osserva nell'obesità si instaura principalmente a livello del tessuto adiposo, del fegato e del muscolo scheletrico che, nell'individuo normo-peso, rappresenta il principale sito di utilizzazione insulino-mediata del glucosio dell'organismo.

Il meccanismo patogenetico che sottende l'instaurarsi della resistenza all'azione dell'ormone beta-insulare è molto complesso ed è dovuto in parte alla lipotossicità dovuta all'accumulo di lipidi in tessuti come il muscolo scheletrico ed in parte entrano in gioco le numerose azioni delle adipocitochine secrete dal tessuto adiposo, che, come vedremo, negli ultimi anni hanno fatto abbandonare l'immagine del tessuto adiposo come semplice deposito di substrati energetici per assumere un ruolo di vera e propria ghiandola endocrina.

1.4 L'ORGANO ADIPOSO (Ref: M2, 20-24)

Il tessuto adiposo rappresenta il principale deposito di trigliceridi ed è costituito dall'insieme di numerosi adipociti, deputati sia alla sintesi dei trigliceridi, sia al loro rilascio, sotto forma di glicerolo più acidi grassi. L'orientamento funzionale dell'adipocita verso una, o l'altra via metabolica, dipende soprattutto dallo stato nutrizionale dell'organismo.

I lipidi immagazzinati nel tessuto adiposo sono in parte di origine alimentare (esogena) ed in parte di derivazione endogena (vengono formati all'interno degli stessi adipociti, grazie alla trasformazione chimica di altre sostanze come il glucosio). Oltre ai lipidi, il tessuto adiposo contiene il 10 % di acqua, il 2 % di collagene e lo 0.1 % di glicogeno.

Al di sotto della pelle gli adipociti si raggruppano a formare uno strato più o meno spesso, comunemente chiamato tessuto adiposo sottocutaneo o ipoderma, maggiormente rappresentato a livello di addome, fianchi e glutei. Lo spessore e la distribuzione del tessuto adiposo sottocutaneo è differente nei due sessi. Nelle donne la massa adiposa è generalmente concentrata nelle anche, nelle natiche, nelle cosce e nell'addome al di sotto dell'ombelico (obesità ginoide), con una funzione di scorta lipidica finalizzata alla gravidanza, anche in condizioni di carestia alimentare. Negli uomini invece prevale una distribuzione, detta di tipo androide, concentrata nel viso, nel collo, nelle spalle e soprattutto nell'addome al di sopra dell'ombelico, con un aumentato rischio di complicanze cardiovascolari.

L'entità delle masse adipose dipende anche dallo stato di nutrizione: aumenta in caso di eccessiva assunzione calorica (obesità) e diminuisce in presenza di deficit nutrizionali cronici. I trigliceridi del tessuto adiposo non sono stazionari, ma vengono continuamente mobilizzati e ridepositati, rinnovandosi ogni 10 - 15 giorni.

L'aumento delle masse adipose può avvenire sia per iperplasia (soprattutto ma non

esclusivamente in età giovanile) sia per ipertrofia. In un soggetto normopeso il numero delle cellule adipose è di circa 25 - 30 miliardi, che nei soggetti obesi sale mediamente tra i 40 e i 100 miliardi.

Le classiche funzioni del tessuto adiposo sono quelle di:

- riserva energetica;
- protezione contro gli urti e sostegno meccanico a vari organi;
- modellamento della figura corporea;
- isolamento termico (tessuto adiposo bianco) o aumento della temperatura corporea e smaltimento degli eccessi alimentari sottoforma di calore (tessuto adiposo bruno).

Tuttavia queste classiche funzioni, alla luce delle crescenti evidenze e come già più volte rimarcato, non sono le uniche. Oggi, infatti, il tessuto adiposo, bianco e bruno, non può più essere considerato meramente un sito di stoccaggio di lipidi ma deve essere considerato come un ***organo metabolicamente attivo***, con un ruolo centrale nel metabolismo dei lipidi e del glucosio e con la capacità di secernere una notevole quantità di molecole bioattive, come:

- substrati energetici (acidi grassi liberi, corpi chetonici, glicerolo ed altri),
- ormoni steroidei sia androgeni sia estrogeni,
- proteine, dette adipocitochine, come alcune interleuchine, il PAI 1, l'angiotensinogeno, i fattori D e C3a del complemento ed altre come la leptina, la resistina, l'adiponectina, il TNF α .

Nei mammiferi esistono due tipi di tessuto adiposo: quello bianco e quello bruno.

Tessuto adiposo Bianco

Il tessuto adiposo bianco si compone di cellule molto grandi, in grado di accumulare al loro interno cospicue quantità di trigliceridi, che si riuniscono a formare una grande

goccia oleosa. La fluidità di questa goccia è garantita dalla temperatura interna dell'organismo, che risulta superiore al punto di fusione dei lipidi in essa contenuti. A causa delle notevoli dimensioni di questa goccia, il citoplasma ed il nucleo vengono relegati alla periferia. (Figura 3)

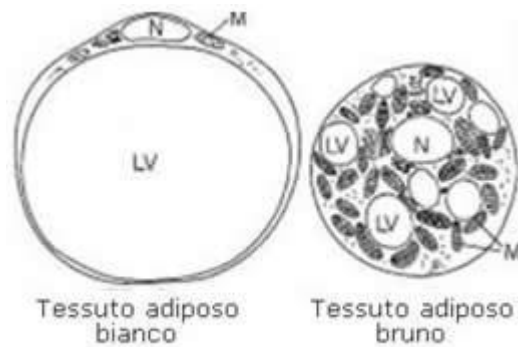


Figura 3. A sinistra l'adipocita bianco mentre a destra il bruno. Si noti l'abnorme differenza nel contenuto di acidi grassi in unica goccia nell'adipocita bianco e di mitocondri nell'adipocita bruno.

Gli adipociti bianchi non sono dei semplici serbatoi di grassi, ma cellule metabolicamente attive e sono i maggiori costituenti del tessuto adiposo viscerale, che come già detto correla maggiormente (rispetto a quello sottocutaneo) con la comparsa delle complicanze dell'obesità, dall'insulino-resistenza fino al diabete mellito tipo 2, dall'ipertensione arteriosa alla dislipidemia e alle complicanze cardiovascolari.

Quando si parla di grasso viscerale ci si riferisce fondamentalmente al tessuto adiposo bianco, sebbene, come vedremo in seguito, a livello di tutti i depositi adiposi dell'organismo coesistano anche piccole quantità di tessuto adiposo bruno.

Le capacità metaboliche degli adipociti viscerali bianchi sono legate a diversi aspetti, che di seguito elenchiamo:

1. **Ad un maggior numero di recettori ormonali:** per i glucocorticoidi, per gli androgeni e per gli estrogeni, per il GH, per gli ormoni tiroidei, per l'adenosina;
2. **Ad una maggior azione lipolitica** (con conseguente rilascio nel circolo sanguigno di FFA e glicerolo) mediata dalle abbondanti terminazioni nervose β_1 e β_2 e β_3

adrenergiche mentre meno espressi sono gli α_2 recettori con azione inibitoria sulla lipolisi.

In ordine crescente di sensibilità all'azione pro-lipolitica, troviamo il tessuto adiposo sottocutaneo femorale e gluteo, il tessuto adiposo sottocutaneo addominale ed il tessuto adiposo viscerale. Analogamente, nello stesso ordine si riscontra un'attività anti-lipolitica *decescente* e mediata, oltre che dai recettori α_2 , anche dal recettore adenosinico e dall'azione antilipolitica dell'insulina. Nei soggetti obesi l'azione antilipolitica è di per se ridotta.

Nei soggetti obesi aumenta a livello del tessuto adiposo omentale anche l'espressione dei recettori β_3 con un importante rilascio di FFA nel sistema portale, con conseguenti modificazioni dell'attività epatica come l'induzione della produzione di glucosio, di VLDL e l'interferenza con la clearance epatica dell'insulina risultante in dislipidemia, intolleranza glucidica ed iperinsulinismo. I maschi obesi presentano rispetto alle femmine una maggiore attività del recettore β_3 adrenergico ed una minore espressione del recettore α_2 spiegando la maggior tendenza alle complicanze metaboliche e cardiovascolari degli obesi di sesso maschile.

3. Ad una maggiore irrorazione da parte del flusso sanguigno;

4. Ad una maggior attività proteino-sintetica, che presenteremo più ampiamente in un capitolo successivo.

La quantità totale di questo adipe viscerale correla dunque con le complicanze dell'obesità. Tuttavia non tutti gli individui obesi con grandi quantità di adipe viscerale presentano analoga tendenza a sviluppare insulino-resistenza fino alla sindrome metabolica, sembra infatti via sia in alcuni una maggiore predisposizione genetica, pregiudiziale e necessaria oltre all'obesità acquisita.

La quantità di grasso viscerale addominale totale, che fisiologicamente aumenta con l'età

soprattutto nel sesso maschile ed è molto legata (in modo consensuale) alle variazioni del peso corporeo, può essere stimata semplicemente mediante la misura della Circonferenza Vita o con metodica ecografica misurando ad esempio la distanza tra i muscoli addominali e l'aorta lungo la linea xifo-ombelicale o, sebbene in modo più invasivo, mediante un'unica scansione TAC o di RMN addominale a livello delle vertebre L4-L5 o dell'ombelico.

Il tessuto adiposo viscerale “epicardico”

Sempre maggiore attenzione si è riservata nell'ultimo lustro alla correlazione tra la quantità di grasso viscerale addominale ed un particolare tipo di adipe viscerale (con la medesima origine embriologica dal mesoderma splancnico): quello *epicardico*. La quantità di questo tessuto può facilmente, direttamente e non invasivamente, essere misurata con metodica ecocardiografica transtoracica a livello della parete libera del ventricolo destro; una sua misura, data la correlazione descritta, costituisce un marker di adiposità viscerale intra-addominale (togliendo anche il confondimento del tessuto adiposo sottocutaneo addominale dato dalla semplice misurazione della Circonferenza vita) facilmente ottenibile in un contesto clinico anche ambulatoriale.

Il tessuto adiposo epicardico anatomicamente presenta una localizzazione prevalente attorno al ventricolo destro, all'apice cardiaco ed attorno agli atri soprattutto nel solco atrio-ventricolare e lungo i solchi interventricolare anteriore e posteriore.

Sul piano istologico, a differenza del tessuto adiposo viscerale di altre sedi, a livello epicardico il tessuto adiposo non è separato da nessuna fascia né dal tessuto miocardico né dalla parete delle coronarie epicardiche che vi scorrono nel mezzo.

Sul piano funzionale il tessuto adiposo epicardico svolge tutte le funzioni metaboliche ed endocrine (in particolare lipolisi con liberazione di FFA, aumentata produzione di IL 6 e

TNF α , ridotta secrezione di adiponectina) già descritte per il tessuto adiposo viscerale bianco in generale con la particolarità della sua vicinanza alla parete arteriosa coronarica ed ai miocardiociti.

Un semplice aumento della sua quantità sembra correlare positivamente con gli effetti negativi sia metabolici che cardiovascolari già descritti per il tessuto adiposo viscerale bianco. Questo sembra legato ad una infiammazione locale del tessuto adiposo epicardico che ad esempio rispetto a quello sottocutaneo presenta all'immunoistochimica una maggiore presenza di linfociti T (CD 3 +), macrofagi (CD 68 +) e mast cells (triptasi +) rispetto al tessuto adiposo sottocutaneo degli stessi individui. Queste evidenze contribuiscono ad avvalorare l'ipotesi infiammatoria, della quale parleremo più avanti. (Figura 4)

Studi recenti hanno così dimostrato che anche in soggetti non necessariamente obesi, all'aumentare della quantità di tessuto adiposo viscerale "epicardico", aumentano la glicemia, l'incidenza di coronaropatia e la sua gravità, oltre all'incidenza di aterosclerosi subclinica. Spessori del tessuto adiposo epicardico superiori ai 5 mm presentano una sensibilità ed una specificità superiori all'80 % nel predire la presenza di malattia coronarica. Il grasso epicardico si è dunque dimostrato un predittore indipendente di coronaropatia.

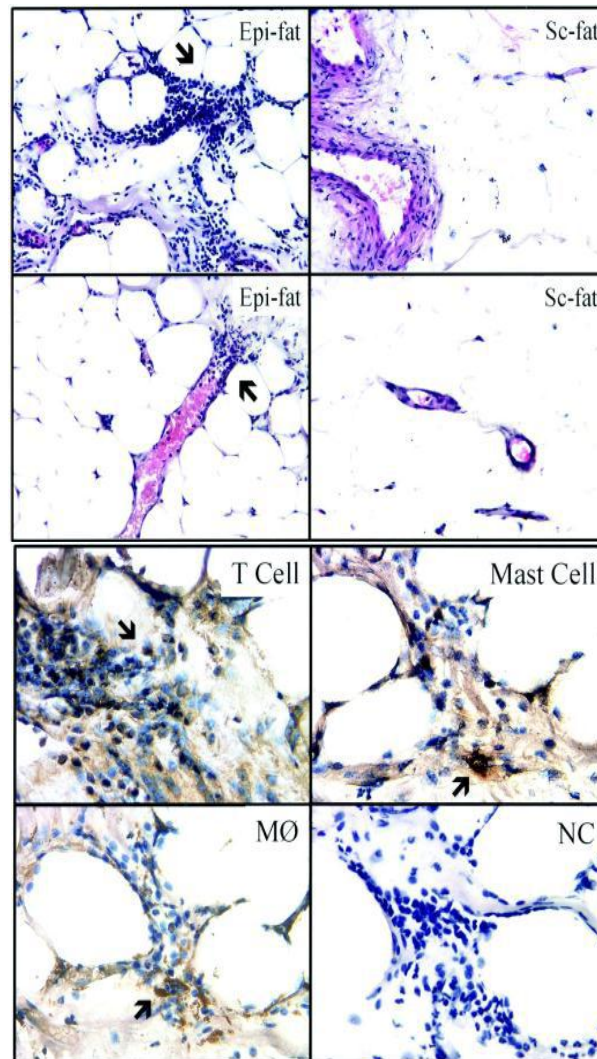


Figura 4: Infiltrato infiammatorio del tessuto adiposo viscerale “epicardico”. A sinistra si vede la presenza di un infiltrato infiammatorio interstiziale nel tessuto adiposo epicardico in confronto alla pressoché assente presenza di infiammazione del tessuto adiposo sottocutaneo. A destra si vede la caratterizzazione immunoistochimica delle cellule infiammatorie nel contesto del tessuto adiposo epicardico.

Tessuto Adiposo Bruno

Il tessuto adiposo bruno è abbondante nei mammiferi che vanno in letargo (ibernanti) e nei cuccioli. Nell'uomo è presente in piccole quantità nel neonato (zona ascellare ed interscapolare).

(Tabella 3). Con la crescita buona parte di questo tessuto si trasforma in tessuto adiposo bianco; per questo motivo nell'adulto troviamo soltanto delle tracce di tessuto adiposo bruno, distribuite sottoforma di piccole isole cellulari sparse tra i numerosi adipociti bianchi. Pertanto non esistono depositi esclusivi di tessuto adiposo bianco o tessuto

adiposo bruno ma sempre e comunque depositi misti, dove le relative percentuali differiscono in base alla localizzazione topografica (la regione anteriore del collo verso il torace e la regione sopraclaveare sono state dimostrate, con studi PET sull'uomo, essere i siti di maggior presenza del tessuto adiposo bruno); tessuto più rappresentato nelle donne e progressivamente meno presente al crescere dell'età.

	Tessuto adiposo BIANCO	Tessuto adiposo BRUNO
Funzione	Riserva energetica	Termogenesi
Vascolarizzazione	Scarsa	Estesa
Gocce lipidiche	Uniloculari	Multiloculari
Mitocondri	Scarsi	Numerosi
Metabolismo degli acidi grassi	Rilascio di acidi grassi	Ossidativi in situ
Proteina UCP (disaccoppiante termogenica)	Assente	Presente

Tabella 3: differenze tessuti adiposo bianco e bruno.

Il ruolo svolto dagli adipociti bruni è diverso da quello ricoperto dagli adipociti bianchi. Innanzitutto perché si tratta di cellule di minori dimensioni, il cui colore scuro è dovuto alla presenza dei citocromi contenuti nei numerosi mitocondri. A differenza dell'adipocita bianco, gli adipociti bruni non contengono un'unica grossa massa adiposa ma tante piccole gocce di trigliceridi, dette vacuoli lipidici. Di conseguenza il nucleo ed il citoplasma non sono situati in periferia ma ben distinguibili all'interno della cellula. Oltre ad una differenza morfologica ne esiste anche una di natura funzionale. Mentre negli adipociti bianchi l'idrolisi dei trigliceridi avviene in base alle richieste energetiche

dell'organismo, in quelli bruni la degradazione dei grassi avviene in risposta ad un abbassamento della temperatura corporea.

Se l'organismo soffre di ipotermia, gli adipociti bruni rispondono andando a mobilitare i propri trigliceridi, dal cui catabolismo si libera energia dissipabile sotto forma di calore. Questo fenomeno è chiamato termogenesi senza brivido, per distinguerlo dal classico brivido (contrazione muscolare involontaria indirizzata alla produzione di calore).

La cellula adiposa bruna, che è la cellula dell'organismo più ricca di mitocondri, contiene una proteina mitocondriale, detta UCP-1 (proteina disaccoppiante) che è il vero e proprio marker di questo adipocita ed interviene nella termogenesi. Quando arriva uno stimolo simpatico, grazie soprattutto ai recettori β 3-adrenergici, l'attività termogenetica viene attivata. Topi geneticamente privati di questi recettori subiscono un fenomeno di transdifferenziazione del tessuto adiposo bruno, che si trasforma in tessuto adiposo bianco rendendoli massivamente obesi nonostante la maggiore attività fisica e la dieta normocalorica.

Il tessuto adiposo bruno è dotato di una ricca innervazione simpatica che lo rende particolarmente sensibile all'attività delle catecolamine, ormoni secreti rapidamente in risposta a stress psicofisici acuti.

Il tessuto adiposo bruno si attiva, non solo in risposta ad un abbassamento della temperatura, ma anche in caso di eccessivo introito calorico con la dieta. In teoria questo fenomeno, basato sulla dispersione del surplus calorico sotto forma di calore, dovrebbe garantire l'omeostasi del peso corporeo, indipendentemente dagli eccessi alimentari.

Nei ratti ipernutriti è stato evidenziato un aumento della termogenesi, con effetto preventivo sullo sviluppo dell'obesità. Il tessuto adiposo bruno ha risposto a tale condizione con le stesse variazioni metaboliche e strutturali attivate durante la termogenesi da freddo. Non a caso, appena mangiato la temperatura aumenta di circa

0,5/1 gradi, proprio per questa forma di termogenesi postprandiale mediata dal tessuto adiposo bruno, che tende a mantenere stabile il bilancio energetico dell'organismo nonostante il surplus calorico del pasto.

L'animale da esperimento esposto per dieci giorni al freddo trasforma il fenotipo del suo organo adiposo in un fenotipo prevalentemente bruno. La cosa sorprendente è che non solo cambiano le percentuali di adipociti bianchi / bruni, ma che il numero complessivo di cellule adipose rimane costante; ciò significa che in determinate condizioni gli adipociti bianchi maturi possono trasformarsi in adipociti bruni e viceversa.

In ratti geneticamente obesi il tessuto adiposo bruno possiede una ridotta capacità termogenetica. La ridotta presenza di adipociti bruni in un individuo adulto sembra quindi essere uno dei tanti meccanismi patogenetici che stanno alla base dell'obesità.

Secondo gli studi più recenti, il tessuto adiposo dei mammiferi (uomo compreso) ha la capacità intrinseca di trasformare adipociti bianchi in adipociti bruni e viceversa. Il tessuto adiposo bruno, infatti, non è numericamente costante nella sua popolazione cellulare, ma si espande e si restringe al bisogno. Questo evento è dovuto a fenomeni di iperplasia e di conversione degli adipociti bianchi in adipociti bruni; la convivenza di queste cellule è infatti antitetica (quelle bianche accumulano i lipidi mentre quelle brune li bruciano). La scoperta di questi meccanismi biologici apre le porte a futuri sviluppi terapeutici nel trattamento dell'obesità; in linea teorica, infatti, per sconfiggerla sarebbe sufficiente aumentare la percentuale di adipociti bruni, cosa utilissima anche nella prevenzione del diabete.

2. ADIPOCITOCHINE (Ref: M1, M2, 25-27)

Come ampiamente illustrato nel capitolo precedente, il tessuto adiposo è un importante secretore anche di sostanze proteiche (con azioni sia paracrine sia sistemiche o endocrine), denominate complessivamente **adipocitochine**, che rappresentano alcuni degli effettori delle interazioni del tessuto adiposo con altri sistemi dell'organismo come quello immunitario, endocrino e nervoso centrale al fine di realizzare una fine e complessa regolazione del metabolismo energetico.

Tra i diversi fattori secreti dal tessuto adiposo, alcuni non lo sono in modo esclusivo come il *PAI-1* (principale regolatore del sistema fibrinolitico endogeno) per lo più però prodotto a livello degli epatociti e delle cellule endoteliali, l' *estrone* (ormone appartenente alla famiglia degli estrogeni), con un'azione paracrina data la presenza di recettori estrogenici sugli adipociti, l' *angiotensinogeno*, che viene convertito nel tessuto adiposo stesso in angiotensina II, mentre altri fattori sono più specifici come l'IL 1 β , l'IL 6, il TNF α , la Monocyte Chemotactic Protein 1 (MCP 1) la leptina e la resistina, che giocano un ruolo sia nello sviluppo dell'insulino-resistenza sia di uno stato infiammatorio cronico risultando in ultima analisi pro-aterogeni, mentre altri fattori ancora, come l'adiponectina, vengono esclusivamente prodotti dal tessuto adiposo e possiedono un effetto metabolico benefico, come verrà ampiamente riportato nei prossimi paragrafi.

2.1 L'ORGANO ADIPOSO DISFUNZIONANTE E L'IPOTESI INFIAMMATORIA (Ref: M1, M2, 28-29)

Negli ultimi anni si è andato sempre più affermando il concetto di disfunzione adipocitaria. Infatti esisterebbe un equilibrio nella produzione tra adipocitochine aterogene e l'adiponectina, unica adipocitochina prodotta dal tessuto adiposo con proprietà anti aterogene. In seguito a stimoli diversi in soggetti sovrappeso o obesi il tessuto adiposo diventerebbe disfunzionante, in seguito ad un'ipertrofia degli adipociti che produrrebbero e rilascerebbero in circolo in eccesso adipocitochine aterogene e pro infiammatorie con riduzione di adipocitochine anti aterogene, quali l'adiponectina.

Il danno vascolare causato dalla disfunzione adipocitaria

Addentriamoci ora nei meccanismi molecolari con i quali la disfunzione “infiammatoria” del tessuto adiposo bianco viscerale, sopra descritta, giunge a provocare un danno vascolare. (Figura 5)

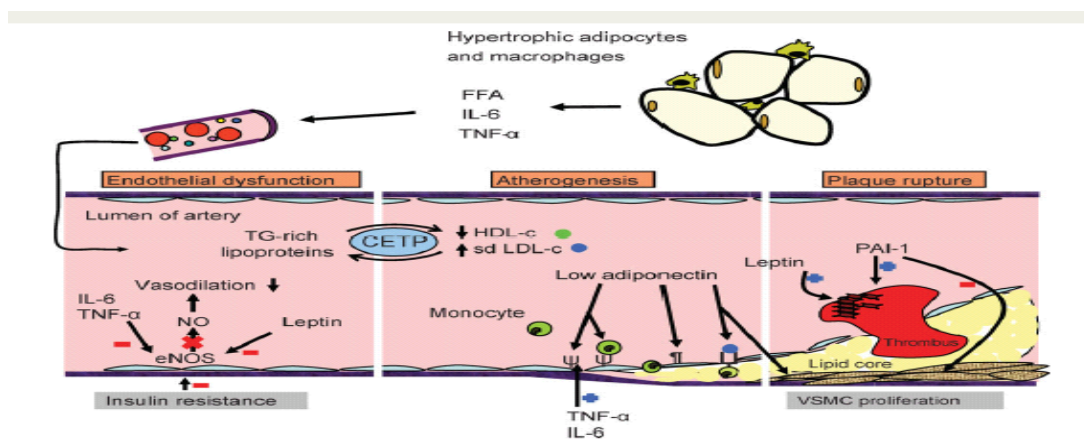


Figura 5: La disfunzione adipocitaria conduce all'aterosclerosi

Stress ossidativo

Elevati livelli di IL 6, TNF α e la presenza di insulino-resistenza (fatto che si verifica in

alcuni obesi) causano, con vari meccanismi “sinergici”, una riduzione della sintesi endoteliale di NO per ridotta attività della Ossido Nitrico Sintetasi endoteliale (eNOS) esitando in una disfunzione endoteliale per ridotta capacità vasodilatatoria. Del resto è noto che la disfunzione endoteliale, se permanente, rappresenta il *primum movens* verso danni aterosclerotici.

Non solo la sintesi di NO (elemento indispensabile per la corretta funzione endoteliale) in alcuni obesi è ridotta ma anche la sua azione può essere bloccata da un’alta concentrazione di ROS (radicali liberi dell’ossigeno), condizione molto frequente in tutti gli stati infiammatori soprattutto in quelli cronici. Infatti, il TNF α non altera solamente la funzione dell’enzima eNOS all’interno delle cellule endoteliali, ma provoca una disfunzione dell’enzima iNOS presente all’interno dei macrofagi, delle miocellule scheletriche, degli adipociti, degli epatociti e dei cardiomiociti. L’attivazione del fattore NF- κ B, da parte del TNF α , tramite l’attivazione del fattore di trascrizione I κ B, va a stimolare l’enzima iNOS, che a livello *intracellulare* produce più NO che porta alla formazione di ROS.

Inoltre l’iperglicemia, frequente nei soggetti obesi, comporta anch’essa uno stress ossidativo, sempre a livello delle cellule endoteliali, perché aumenta lo sviluppo di prodotti irreversibili della glicosilazione avanzata (AGE); quando queste sostanze si legano ai loro recettori (RAGE) attivano (come il TNF α) il fattore di trascrizione NF- κ B che comporta la formazione di ROS aggravando ulteriormente lo stato infiammatorio locale a livello vasale.

Substrati aterogenici

Negli obesi aumentano i substrati per la formazione degli ateromi così che gli aumentati livelli plasmatici di CETP (adipocyte-derived cholesteryl ester transfer protein) causano

una riduzione dei livelli plasmatici di HDL e contemporaneamente un incremento del numero di sdLDL (small dense low density lipoprotein cholesterol).

Ridotta azione dei meccanismi anti-aterogenici endogeni

In tali condizioni vengono meno, inoltre, i meccanismi protettivi endogeni contro l'aterosclerosi. Quando aumenta il tessuto adiposo viscerale, infatti, si riduce la secrezione di adiponectina, inducendo una minor espressione endoteliale delle molecole di adesione leucocitaria, quali ICAM 1, mediante un'attivazione della chinasi AMPK e l'inibizione dell'NF- κ B. L'adiponectina riduce altresì l'uptake del colesterolo nei macrofagi impedendone la trasformazione in foam cells.

Maggiore adesione piastrinica

Negli obesi è aumentata anche l'espressione del PAI 1, regolatore primario della fibrinolisi endogena. L'aumento dei suoi livelli è dovuto ad una maggior produzione a livello degli adipociti bianchi viscerali stimolata dal TNF α , dall'insulina, dagli FFA e dai glucocorticoidi. Gli aumentati livelli del PAI 1 sono associati ad un maggior rischio cardiovascolare, dovuto ad una maggior tendenza alla formazione di microtrombi e alla inibizione della migrazione indotta dal plasminogeno delle cellule muscolari lisce vasali nelle placche aterosclerotiche, rendendole più prone alla rottura per la presenza di un cappuccio fibroso meno spesso, di un core necrotico e di una maggior presenza di macrofagi. La leptina è capace infine di indurre l'attivazione piastrinica ADP-dipendente favorendo così l'aggregazione piastrinica.

Dal punto di vista fisiopatologico si può concludere che non è dunque la quantità di tessuto adiposo il dato più importante ma la sua qualità funzionale.

2.2 ADIPONECTINA (Ref: M1,30-57)

In questo paragrafo analizzeremo più in dettaglio le caratteristiche dell'adiponectina ed in particolare il ruolo ad essa attribuito come fattore antiaterogeno, in quanto rappresenta l'elemento principale e originale del progetto di ricerca del mio dottorato.

Generalità

In questi ultimi anni abbiamo assistito a un progressivo aumento della conoscenza delle azioni biologiche dell'adiponectina, che ha portato a un parallelo riconoscimento dell'importanza delle sue funzioni, fino ad ipotizzarne un ruolo cardioprotettivo. In particolare, negli ultimi anni sono stati pubblicati un gran numero di lavori su adiponectina e cuore che, non solo, indicano per questo effettore un valore diagnostico-prognostico ma lo propongono anche come un possibile bersaglio terapeutico. Alcune caratteristiche dell'adiponectina ne fanno un interessante e possibile marker di rischio cardiovascolare.

É anche possibile documentare modificazioni delle concentrazioni di adiponectina in seguito a trattamenti farmacologici, a modificazioni dello stile di vita e dopo calo ponderale. Altre caratteristiche sono le alte concentrazioni circolanti, che ne permettono la misura anche su piccole quantità di campione, la modesta variabilità intra-individuale e la mancanza di ritmo circadiano. Per questi motivi e, principalmente, per il ruolo che sembra avere a livello cardiovascolare, la determinazione dell'adiponectina circolante rappresenta un nuovo interessante parametro per la caratterizzazione bioumorale di pazienti obesi con malattia cardiovascolare.

Adiponectina: struttura e meccanismo di azione

L'adiponectina (conosciuta anche come apM1, Acrp30, GBP28 e AdipoQ) è una proteina di 247 amminoacidi isolata per la prima volta nel 1995 dal tessuto adiposo. È costituita da

4 domini e presenta una struttura multimerica. I diversi multimeri sono stati identificati tramite elettroforesi su gel di poliacrilammide in presenza di sodio dodecilsolfato (SDS-PAGE) e analisi Western Blotting. Gli adipociti producono tre forme principali di adiponectina: il trimero a basso peso molecolare (LMW), formato dallo stretto legame di tre monomeri a livello dei domini globulari, l'esamero con peso molecolare intermedio (MMW) e la forma ad alto peso molecolare (HMW), formata da otto o più monomeri. La forma monomerica, di 30 kDa, non è presente in circolo, ma si trova soltanto nel tessuto adiposo. Nella circolazione periferica sono presenti principalmente quattro multimeri di adiponectina: i tre multimeri prodotti dagli adipociti insieme ad una ulteriore forma, costituita dal complesso del trimero con l'albumina (Alb-LMW). Sia l'attività biologica che il meccanismo di trasduzione sono diversi per i diversi multimeri. È stato, infatti, recentemente osservato che la forma HMW è una forma attiva, il cui rapporto con l'adiponectina totale sembra essere strettamente correlato con la sensibilità all'insulina. È stata inoltre suggerita la possibilità che la percentuale di ciascuna forma, rispetto all'adiponectina totale, possa variare in funzione delle diverse condizioni fisiopatologiche. Queste osservazioni indicano l'importanza, dal punto di vista clinico, di misurare non solo la concentrazione totale di adiponectina, ma anche quella di ciascun multimero. La sintesi e secrezione di adiponectina è regolata da diversi meccanismi; fra questi, è stato dimostrato che l'insulina stimola l'espressione del gene dell'adiponectina e la sua produzione da adipociti in coltura e che sia l'insulina, che l'insulin-like growth factor-1, aumentano la sintesi di adiponectina negli adipociti isolati dal tessuto adiposo viscerale. Inoltre, la lipolisi nelle cellule adipose umane sembra essere ormono-dipendente e le catecolammine e i peptidi natriuretici, oltre all'insulina, esercitano importanti effetti. Per quanto riguarda il meccanismo di azione dell'adiponectina, si conoscono due recettori specifici, adipoR1 prevalente nel muscolo scheletrico e adipoR2, principalmente espresso nel fegato.

Entrambi i recettori, presenti anche nei monociti e macrofagi umani, mediano la stimolazione della protein-chinasi attivata dall'AMP (AMPK), l'ossidazione degli acidi grassi e l'uptake del glucosio. Solo negli eucarioti la T-caderina, una proteina extracellulare espressa nelle cellule endoteliali e nelle muscolari lisce, rappresenta un ulteriore recettore per le forme MMW e HMW dell'adiponectina. I recettori dell'adiponectina sono espressi anche nel tessuto cardiaco e, in particolare, nei miociti cardiaci di cui l'adiponectina modula la crescita e le interazioni intracellulari

Funzioni biologiche

L'adiponectina svolge un ruolo importante nella regolazione della funzione dell'insulina e nell'omeostasi energetica. I livelli circolanti di adiponectina e l'espressione genica nel tessuto adiposo sono ridotti nei soggetti obesi e in quelli con diabete di tipo 2. L'adiponectina circolante risulta inversamente correlata all'indice di massa corporea (BMI), ai livelli plasmatici di glucosio, insulina e trigliceridi e al grado di insulino resistenza. È stato inoltre osservato che l'adiponectina riduce l'iperglicemia in vari modelli animali di obesità/diabete mellito e che questo effetto ipoglicemico non è associato alla stimolazione della secrezione di insulina, i cui livelli risultano ridotti in parallelo con quelli del glucosio, ma correlato piuttosto ad un'aumentata sensibilità all'insulina. Sebbene il meccanismo di azione dell'adiponectina sul metabolismo del glucosio non sia completamente noto, ci sono evidenze sperimentali circa una riduzione da parte dell'adiponectina della produzione epatica di glucosio e un aumento della sua utilizzazione a livello muscolare. Oltre a questi effetti sul metabolismo glucidico, l'adiponectina esercita importanti funzioni a livello vascolare e cardiaco, in particolare per quanto riguarda la funzione endoteliale, la protezione dal danno da ischemia e riperfusione, gli effetti anti-infiammatori, anti-apoptotici e anti-ipertrofici. Per quanto riguarda la funzione vascolare,

L'adiponectina regola l'adesione dei monociti all'endotelio vascolare e, nell'uomo, la riduzione dei livelli di adiponectina sembra essere strettamente correlata alla severità della disfunzione endoteliale. Inoltre, bassi livelli circolanti di adiponectina sono associati a una ridotta vasodilatazione endotelio-dipendente in soggetti con e senza diabete di tipo 2. L'adiponectina attenua la risposta infiammatoria, indotta da stimoli diversi, modulando i meccanismi di trasduzione del segnale in vari tipi cellulari ed è stata dimostrata una correlazione inversa fra i livelli circolanti di adiponectina e indici di infiammazione, quali la proteina C reattiva. È stato inoltre ipotizzato che le proprietà anti-infiammatorie dell'adiponectina possano essere il principale fattore responsabile dei suoi effetti benefici sui disordini cardiovascolari e metabolici, aterosclerosi e insulino-resistenza inclusi. Per quanto riguarda il danno da ischemia e riperfusione, è stato recentemente dimostrato, in un modello animale, che l'adiponectina costituisce un fattore endogeno di protezione dal danno da ischemia e riperfusione, che agisce riducendo lo stress ossidativo mediato dal monossido di azoto (NO) e inibendo, fra l'altro, l'espressione di NO sintetasi inducibile (iNOS). Alti livelli plasmatici di adiponectina sono risultati associati con un più basso rischio di infarto miocardico, indipendentemente dai valori di proteina C reattiva e dalla condizione glicemica. Dopo infarto miocardico acuto la concentrazione plasmatica di adiponectina diminuisce rapidamente e correla negativamente con i livelli di proteina C reattiva, suggerendo che la ipoadiponectinemia sia correlata ad un aumento della risposta infiammatoria a seguito dell'ischemia cardiaca. Studi in modelli animali knock-out per l'adiponectina hanno confermato queste osservazioni e hanno mostrato come la preventiva somministrazione di adiponectina ricombinante esogena riduca l'entità dell'area infartuata. È stato inoltre dimostrato che l'adiponectina inibisce l'apoptosi nei miociti e fibroblasti cardiaci sottoposti a danno da ipossia e riossigenazione attraverso la via di traduzione mediata dalla AMPK. L'azione protettiva dell'adiponectina dal danno da ischemia e

riperfusion a livello cardiaco è dovuta anche alla sua capacità di attivare la cicloossigenasi-2 (COX-2) nelle cellule cardiache. Queste due vie di traduzione del segnale sono indipendenti: la via della AMPK media prevalentemente le azioni antiapoptotiche mentre la via della COX-2 le azioni anti-infiammatorie. Oltre a queste funzioni a livello cardiovascolare, l'adiponectina svolge anche altre azioni quali, per esempio, la regolazione della proliferazione e funzione delle cellule staminali ematopoietiche.

Misura dell'adiponectina

Per la determinazione dei livelli periferici di adiponectina sono disponibili in commercio numerosi sistemi immunometrici in grado di misurarne la concentrazione totale, dopo un opportuno pretrattamento del campione che converte i multimeri di adiponectina nella forma monomerica o dimerica; per questo, prima del saggio immunometrico, il campione biologico viene trattato con SDS ad alta temperatura o con SDS in ambiente acido, rispettivamente. Più di recente, sono stati individuati due tipi di proteasi che sono capaci di digerire in maniera selettiva i multimeri dell'adiponectina, la proteinasi K (da *Tritirachium album*) e la proteasi A (da *Aspergillus oryzae*). La proteinasi K digerisce selettivamente le forme LMW, Alb-LMW e MMW lasciando inalterata quella HMW, che può venir determinata immunometricamente (dopo trasformazione in dimero o monomero). Il trattamento con la proteasi A, che digerisce la forma LMW e Alb-LMW, permette di misurare insieme le forme MMW e HMW.

Livelli circolanti di adiponectina

Il valore medio dei livelli circolanti di adiponectina in soggetti non obesi è di circa 10 µg/ml e, al contrario di quanto avviene per la maggior parte delle proteine secrete dal tessuto adiposo, una diminuzione significativa (superiore al 50%) si osserva nei soggetti

con obesità viscerale. I livelli circolanti di adiponectina correlano negativamente con il BMI. Sebbene l'espressione di adiponectina sia attivata dall'adipogenesi, la riduzione dei livelli plasmatici con l'aumento della massa corporea, che è peculiare di questa adipochina, potrebbe essere dovuta a un feedback negativo della sua produzione durante lo sviluppo dell'obesità e la progressione dell'obesità, mediato dall'incremento del TNF α responsabile della diminuzione. È stata anche osservata una differenza nei livelli circolanti di questa adipochina fra uomini e donne: considerando soggetti non obesi, i livelli plasmatici medi nell'uomo sono più bassi di quelli nelle donne ($7,7 \pm 3,1$ vs $10,6 \pm 7,3$ $\mu\text{g/ml}$) e questa differenza di genere, dovuta probabilmente a un effetto degli androgeni, si osserva anche in soggetti obesi. Livelli più bassi di quelli osservati nei controlli sani si ritrovano anche in pazienti con ipertensione essenziale e in soggetti diabetici. Il trattamento con farmaci antidiabetici a base di tiazolidinedione (TZD) aumenta i livelli circolanti di adiponectina di circa 3 volte nei soggetti diabetici; anche l'esercizio fisico si è dimostrato capace di aumentare i livelli circolanti di adiponectina. I livelli di adiponectina sono correlati inversamente con i trigliceridi, con l'indice aterogenico (colesterolo totale/colesterolo HDL) e con le apolipoproteine B ed E mentre sono correlati positivamente con il colesterolo HDL e l'apolipoproteina A1. Queste correlazioni, osservate in un gruppo di donne non diabetiche, rimangono valide anche dopo correzione per il BMI, la massa grassa e l'età. I risultati di un altro studio recente, effettuato in un gruppo di 1.153 soggetti giovani e volto a valutare la relazione fra adiponectina e parametri di rischio cardiovascolare, sottolineano l'importanza dell'adiponectina nella valutazione del rischio cardiovascolare. I livelli di adiponectina, infatti, si correlano negativamente con l'insulino-resistenza, l'adiposità viscerale, e con la relativa sindrome metabolica. Si osservano inoltre bassi livelli di adiponectina in soggetti con familiarità per coronaropatia (CAD), ipertensione e diabete. Per quanto riguarda i multimeri dell'adiponectina, i livelli della forma ad alto peso

molecolare rappresentano circa il 50% della concentrazione totale di adiponectina, mentre sia la forma MMW che la LMW rappresentano circa il 25% dell'adiponectina totale nei soggetti di controllo. Le concentrazioni dei multimeri HMW e MMW sono risultate significativamente più elevate nelle donne rispetto agli uomini, mentre per la forma trimerica, LMW, non si sono osservate differenze importanti. Infine, sempre in soggetti sani, è stata osservata un'associazione fra le varianti genetiche dell'adiponectina e il rischio di episodi ischemici a livello cardiaco e cerebrale.

Adiponectina come indice diagnostico/prognostico nella malattia cardiovascolare

La sindrome cardio-metabolica, associata con un aumento del rischio di malattie cardiovascolari nel mondo industrializzato, si ritiene colpisca un individuo adulto su quattro. I meccanismi molecolari che legano questa condizione con la malattia cardiovascolare non sono ancora completamente noti. Fra i vari effettori chiamati in causa, l'adiponectina, per i suoi effetti anti-infiammatori e anti-aterogeni, potrebbe avere una azione cardioprotettiva e ciò viene riportato in diversi studi clinici ed epidemiologici. In particolare, è stato osservato che bassi livelli circolanti di adiponectina si associano alla coronaropatia. Dati provenienti dall' "Health Professionals Follow-up Study" indicano che soggetti con più elevati livelli di adiponectina hanno una diminuzione significativa del rischio di infarto miocardico, anche dopo correzione per i livelli di HDL, LDL e BMI. Per quanto riguarda una possibile relazione fra livelli di adiponectina e marcatori di rischio cardiovascolare, uno studio relativo a 1.174 pazienti con CAD angiograficamente documentata ha mostrato (dopo correzione per età e sesso) una correlazione con il colesterolo HDL, i trigliceridi e lo NT-proBNP, suggerendo che la dislipidemia possa costituire un legame fra adiponectina e progressione dell'aterosclerosi. La correlazione, osservata in questo studio, tra i livelli di adiponectina e il BNP è stata

anche confermata in pazienti con arteropatia periferica, indipendentemente da altri fattori di rischio. Inoltre, in soggetti non diabetici, i livelli circolanti di adiponectina sono risultati inversamente correlati con la severità della CAD. Infine, bassi livelli di adiponectina sembrano essere associati con un esordio precoce della coronaropatia e con la presenza di lesioni aterosclerotiche multiple nelle arterie coronarie. Frystyk e coll., che hanno effettuato un follow-up di 10 anni in un gruppo di soggetti anziani sani, hanno recentemente mostrato che elevati livelli circolanti di adiponectina sono associati con un minor rischio di CAD e questa associazione è indipendente da altri ben noti fattori di rischio. Anche la forma multimerica HMW e il suo rapporto con l'adiponectina totale correla positivamente con il colesterolo HDL e in maniera inversa con i trigliceridi, con la sensibilità all'insulina e gli indici infiammatori in un gruppo di pazienti con diabete di tipo 2; inoltre, limitatamente ai pazienti maschi, l'adiponectina HMW e il suo rapporto con la totale sono più bassi nei soggetti con CAD. L'adiponectina sembra avere un ruolo in molte altre situazioni cliniche, ad esempio è stata osservata una correlazione inversa fra adiponectina e lo spessore intima-media della carotide e con l'incidenza di ristenosi intra-stent. Per quel che riguarda i livelli di adiponectina nello scompenso cardiaco, essi riflettono il "paradosso dell'obesità". Infatti elevati livelli di adiponectina si sono rivelati predittori di mortalità in pazienti con scompenso cardiaco congestizio, mentre in altri casi livelli ridotti di adiponectina si associavano ad elevato rischio di stroke ischemico.

Adiponectina e danno cardiovascolare

Per quel che riguarda gli effetti dell'adiponectina sul cuore alcuni studi hanno dimostrato una correlazione inversa tra livelli di adiponectina e massa ventricolare sinistra in soggetti obesi. Numerosi studi in vivo hanno a tal proposito dimostrato un'azione diretta dell'adiponectina sul cuore. Alcuni studi sperimentali hanno inoltre dimostrato che topi

privati del gene che produce l'adiponectina sviluppano un progressivo danno cardiaco indotto dalla costrizione aortica. Similmente l'ipertrofia concentrica indotta dal carico pressorio risultava maggiore nei topi resi ipo-adiponectinemici che erano gravati da elevata mortalità che, a sua volta, si riduceva con la somministrazione di adiponectina. La somministrazione di adiponectina infatti è in grado di ridurre la zona d'infarto e l'apoptosi degli stessi animali.

Altre evidenze sperimentali indicano che l'adiponectina protegge il cuore dal danno da ischemia-riperfusion, attraverso la regolazione di due distinte vie di traduzione del segnale, coinvolgenti le azioni anti-apoptotiche, mediate dalla AMPK e le azioni anti-infiammatorie, mediate dalla COX-2. In particolare per quanto riguarda la via della COX-2, il meccanismo proposto è in accordo con l'osservazione che il trattamento con inibitori selettivi di questa via enzimatica aumenta il rischio di complicazioni cardiovascolari, infarto miocardico compreso. L'interferenza con le azioni protettive dell'adiponectina potrebbe spiegare almeno in parte perché l'uso di farmaci inibitori della COX-2 presenta effetti collaterali negativi a livello cardiovascolare.

Studi in vitro e in modelli sperimentali animali hanno mostrato che un aumento dei livelli di adiponectina per somministrazione diretta, oltre a modulare la sensibilità all'insulina, può avere effetti protettivi sullo sviluppo dell'aterosclerosi. Poiché la somministrazione diretta presenta difficoltà in ambito clinico, sono stati proposti interventi terapeutici indiretti per up-regolare l'adiponectina circolante, quali la terapia con farmaci a base di TZD (rosiglitazone, pioglitazone, troglitazone) o con la perdita di peso. Il meccanismo per cui la terapia con TZD aumenta i livelli circolanti di adiponectina non è noto, anche se è stato ipotizzato un effetto diretto sulla sintesi e/o secrezione da parte degli adipociti ed anche un effetto indiretto, attraverso la ridotta produzione di citochine infiammatorie. La perdita di peso costituisce un altro possibile modo per aumentare i livelli plasmatici di

adiponectina: diminuzioni significative di peso, quali quelle ottenibili dopo by-pass gastrico o sostanziali cambiamenti nello stile di vita capaci di ridurre il BMI di almeno il 14%, sono risultati efficaci nell'aumentare significativamente i livelli circolanti di adiponectina. Ulteriori interventi terapeutici sono ancora in fase sperimentale e comprendono la possibilità di indurre una up-regulation dei recettori dell'adiponectina e l'uso di agonisti recettoriali specifici.

3. OBIETTIVI DELLO STUDIO

Il presente studio è stato disegnato allo scopo di valutare la prevalenza delle comorbidità cardio-metaboliche e le modificazioni morfologiche della struttura del ventricolo sinistro in una coorte di pazienti, suddivisi sulla scorta dei valori normali o ridotti di adiponectina.

L'obiettivo principale dello studio è stato quello di analizzare se la riduzione dell'adiponectina plasmatica possa essere considerata un marker di rischio cardiometabolico.

3.1 Soggetti

I soggetti reclutati per lo studio sono stati selezionati presso il centro di ipertensione e malattie metaboliche del Dipartimento di Medicina Interna dell'Università di Palermo.

La popolazione studiata è costituita da 135 soggetti ed ogni paziente ha fornito il proprio consenso per iscritto dopo aver ricevuto una descrizione dettagliata su come veniva condotto lo studio che, a sua volta, è stato approvato dal Comitato Etico della nostra istituzione. Tutti i soggetti arruolati venivano sottoposti ad un esame clinico che comprendeva l'anamnesi, la valutazione antropometrica, la misurazione della pressione arteriosa, l'elettrocardiogramma a riposo, l'ecocardiogramma e un prelievo di sangue a digiuno per la determinazione dei parametri biochimici e della adiponectina plasmatica (ADPN).

Le informazioni riguardanti la storia clinica, l'utilizzo di farmaci, il consumo di alcool, di sigarette, sono state raccolte all'anamnesi, utilizzando un questionario standardizzato.

Sono stati arruolati soltanto pazienti non trattati o stabili al trattamento allo scopo di rendere omogenee le modificazioni dei parametri clinici, ematochimici e strumentali considerati (pazienti della vita reale).

È stata utilizzata questa metodologia dal momento che l'approccio basato sulla interruzione farmacologica due settimane prima dell'arruolamento può indurre comportamenti diversi tra i vari parametri esaminati. In particolare le modifiche della massa ventricolare sinistra (LVM) dopo la sospensione bisettimanale della terapia possono non essere sovrapponibili a quelle che intercorrono per i parametri ematochimici. Ciò rappresenta un importante bias metodologico che spesso viene trascurato. Sono stati altresì esclusi i soggetti con problemi psichiatrici o affetti da alcolismo.

3.2 Parametri clinici

L'altezza è stata misurata utilizzando uno stadiometro clinico, mentre il peso corporeo è stato calcolato tramite bioimpedenza elettrica, utilizzando un modello di composizione corporea TB-300 (Tanita, Tokyo, Giappone) e calcolando l'indice di massa corporea (BMI). La circonferenza della vita è stata misurata mediante nastro da sarto circa due centimetri al di sopra dell'ombelico lungo la linea bisiliaca.

La pressione arteriosa riportata per tutti i soggetti risulta essere la media di tre misurazioni successive intervallate da cinque minuti di riposo, utilizzando un sfigmomanometro a mercurio con bracciale di adeguate dimensioni.

In tutti i soggetti arruolati, sono state valutate le seguenti comorbidità cardio metaboliche:

1) Obesità e obesità viscerale

sono stati definiti obesi i soggetti maschi con $BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$ e le femmine con $BMI \geq 27,3 \text{ kg/m}^2$, in accordo con il valore dell'85° percentile specifico per sesso, secondo la Consensus Conference italiana sull'obesità del 1991 (58). Al contrario gli uomini con $BMI \leq 25 \text{ kg/m}^2$ e le donne con $BMI \leq 24,7 \text{ kg/m}^2$ sono stati considerati normopeso.

La distribuzione del grasso viscerale è stata definita sulla base del valore dell'85° percentile del rapporto vita-fianchi (WHR), specifico per sesso. In tal modo venivano considerati affetti da obesità viscerale le donne con $WHR \geq 0.81$ e gli uomini con $WHR \geq 0,92$ (58,59).

2) Ipertensione

I soggetti in trattamento antiipertensivo o con riscontro casuale di pressione arteriosa sistolica (SBP) ≥ 140 mmHg o diastolica (DBP) ≥ 90 mmHg sono stati considerati ipertesi.

La pressione arteriosa è stata misurata utilizzando un bracciale di dimensioni adeguate per soggetti obesi.

Sono state determinate: SBP, DBP e la pressione arteriosa media (MBP). MBP è stata calcolata dalla somma della pressione arteriosa diastolica più un terzo della pressione differenziale.

3) Diabete e resistenza insulinica

In accordo con le linee guida ADA (60), tutti i soggetti con glicemia a digiuno ≥ 126 mg / dl o trattati con farmaci antidiabetici o insulina sono stati considerati diabetici.

L'insulino-resistenza (IR) è stata valutata tramite l' "HOMA index" calcolato dalla formula $\text{glicemia a digiuno (mmol / l)} \times \text{l'insulina a digiuno (pmol)} / 22.5$.

4) Sindrome metabolica (Mets)

I soggetti con sindrome (Mets) venivano diagnosticati utilizzando i criteri NCEP / ATPIII (61).

5) Ipertrofia ventricolare sinistra (LVH)

I soggetti erano considerati affetti da LVH, sulla base del calcolo ecocardiografico della LVM, normalizzata per l'altezza elevata alla potenza di 2.7 (LVMI).

Tutti i soggetti con $LVMI \geq 50 \text{ g/m}^2 \cdot 7$ per gli uomini e $\geq 47 \text{ g /m}^2 \cdot 7$ per le donne sono stati considerati affetti da LVH (62).

6) Cardiopatia ischemica (CHD)

Secondo le linee guida della Società Europea di Cardiologia la diagnosi di CHD veniva supportata dalla storia clinica (manifestazioni cliniche tipiche, come l'angina), dalla valutazione dei markers cardiaci e/o da specifici esami strumentali, quali l'elettrocardiogramma (a riposo e/o da sforzo), l'ecocardiogramma e, quando necessario, la coronarografia (63).

3.3 Metodi

Valutazioni biochimiche

I campioni di sangue sono stati raccolti al mattino dopo almeno 8 ore di digiuno.

La glicemia, la creatininemia e la clearance della creatinina, gli elettroliti il colesterolo totale, e HDL, i trigliceridi sono stati misurati utilizzando un analizzatore automatico ADVIA1650

(Siemens, New York, USA). L'insulinemia è stata determinata tramite dosaggio immunoradiometrico (Biosource, Belgio).

Sono stati definiti come insulino-resistenti (IR) i soggetti con il valore di indice HOMA del quintile più alto della sua distribuzione.

Le concentrazioni di ADPN totale sono state determinate tramite dosaggio radioimmunologico,

tramite kit RIA ADPN umano (LINCO Research, Inc., Billerica, MA, USA).

Tutti i soggetti sono stati suddivisi in due gruppi sulla scorta dei valori di ADPN considerati normali (6 µg/ml).

È stato scelto il cut-off di ADPN di 6 µg/ml in base ai valori del nostro laboratorio, corrispondenti al valore medio \pm 2DS riscontrabile in una popolazione di soggetti sani

(senza storia familiare di malattie cardiovascolari precoci). Questo cut-off di ADPN è in accordo con quanto riportato da altri (34,48).

Gruppo ADPN normale: Il gruppo di pazienti con normale ADPN ($\geq 6 \mu\text{g} / \text{ml}$) comprendeva 95 soggetti (53 uomini e 42 donne) con livelli medi di ADPN di $9.1 \pm 2 \text{ mg} / \text{ml}$ ed età media di $51,3 \pm 9,8$ anni.

Gruppo ipo-ADPN: Il gruppo di pazienti con ridotti valori di ADPN ($<6 \mu\text{g} / \text{ml}$) comprendeva 40 soggetti (21 uomini e 19 donne) con un livello medio di ADPN di $5,1 \pm 0,7 \mu\text{g} / \text{ml}$ ed età media di $48,2 \pm 6,6$ anni.

Misurazioni ecocardiografiche

Tutti i pazienti sono stati sottoposti ad un esame ecocardiografico M e B-mode, utilizzando un ecocardiografo computerizzato ESAOTE, (Italia) per la determinazione dei seguenti parametri: diametro interno del ventricolo sx (LVID/h) e lo spessore del setto interventricolare (IVST).

La LVM è stata calcolata in accordo con i criteri della “Penn convention” e normalizzata per l'altezza elevata alla potenza di 2.7 (62,64,65). Abbiamo scelto di valutare la LVM normalizzata per l'altezza, elevata alla potenza di 2.7 (LVMI), dal momento che la correzione per la superficie corporea sottostima la LVM soprattutto nei soggetti obesi.

Lo spessore relativo di parete (RWT) è stato calcolato dalla formula $[(\text{PWTd} / \text{LVIDd}) \times 21]$.

È stata anche calcolata la frazione di eiezione ventricolare sinistra (LVEF), così come i volumi diastolici e sistolici sono stati misurati dalla proiezione apicale delle quattro camere utilizzando un algoritmo ellissoidale su un unico piano. Nel nostro laboratorio, la LVEF

viene calcolata su cinque battiti consecutivi, consentendo una riproducibilità ottimale e accurata.

Sono stati altresì valutati i parametri di funzione diastolica, indicativi del rilasciamento e del riempimento ventricolare sinistro (LV), tramite ecocolodoppler, quali il tempo di rilasciamento isovolumetrico (IVRT) e il rapporto EA.

3.4 Analisi statistica

I dati ottenuti sono presentati come valore medio \pm deviazione standard (SD). Le tabelle di contingenza sono state analizzate tramite il Chi-quadro e il Test esatto di Fisher;

Il test di Mann-Whitney U è stato utilizzato per il confronto tra i gruppi ed il confronto tra proporzione è stato analizzato tramite lo “Z” test.

L'analisi della regressione lineare è stata eseguita per studiare la relazione tra le variabili indipendenti, individuate tramite analisi polinomiali frazionale e LVMI. Sono stati utilizzati due

modelli di regressione per valutare il ruolo indipendente delle variabili studiate nei confronti della LVMI. Nel modello 1 erano compresi l'età, il sesso la sindrome metabolica e ADPN, mentre l'età, i singoli componenti della sindrome metabolica (indice di massa corporea, MBP, diabete) e ADPN venivano inclusi nel modello 2.

Un valore di $p < 0.05$ è stato considerato come cut-off per la significatività statistica.

L'analisi dei dati è stata effettuata tramite un software STAT / SE, Versione 9.2 per Windows (College Station StataCorp, TX, Stati Uniti d'America).

3.5 Risultati

Caratteristiche basali della popolazione studiata

Tutti i soggetti reclutati sono stati suddivisi in due gruppi in base ai livelli plasmatici di ADPN, denominati come gruppo con ADPN normale o con ipo-ADPN. Le caratteristiche cliniche dei gruppi di studio sono presentate nella tabella 4. Da essa si evince che entrambi i gruppi erano omogenei per quel che riguarda sesso ed età.

I soggetti con ipo-ADPN erano caratterizzati rispetto ai soggetti con normali valori di ADPN, da più elevati valori di BMI ($p < 0,0001$), WHR ($p < 0,03$) e trigliceridi e da livelli significativamente ridotti di HDL-C ($p < 0,001$).

Tutti i restanti parametri clinici non erano significativamente differenti tra i due gruppi.

Tabella 4 Caratteristiche cliniche e profilo metabolico nei pazienti suddivisi per valori di adiponectina

	ADPN normale (ADPN ≥ 6 $\mu\text{g/ml}$)	ipo-ADPN (ADPN < 6 $\mu\text{g/ml}$)	p
Casi n	95	40	
Sesso (M/F)	53/42	21/19	n.s.
Età (anni)	51.3 ± 9.8	48.2 ± 6.6	n.s.
BMI (kg/m^2)	28.2 ± 4.4	32.3 ± 3.5	< 0.0001
WHR (%)	0.91 ± 0.09	0.95 ± 0.07	0.03
SBP (mm/hg)	142 ± 8.8	146 ± 17	n.s.
DBP (mm/hg)	87 ± 9.5	90 ± 13	n.s.
MBP (mm/hg)	105 ± 9.5	109 ± 13.6	n.s.
Trigliceridi (mg/dl)	110.5 ± 72.1	126 ± 80.2	< 0.001
HDL-C (mg/dl)	49.4 ± 10.2	45.9 ± 9.2	< 0.001
TC (mg/dl)	189.2 ± 37.8	192.7 ± 35.4	n.s.
LDL-C (mg/dl)	109.5 ± 39.5	112.2 ± 37.3	n.s.
HOMA-IR	2.3 ± 1.5	3.1 ± 2.1	n.s.
ADPN ($\mu\text{g/ml}$)	9.1 ± 2	5.1 ± 0.7	< 0.0001

ADPN adiponectina plasmatica, M maschi, F femmine, BMI indice di massa corporea, WHR rapporto vita-fianchi, SBP pressione arteriosa sistolica, DBP pressione arteriosa diastolica, MBP pressione arteriosa media, HDL-C lipoproteine a alta densità, TC colesterolo totale, HOMA-IR: valutazione del modello omeostatico dell'insulina resistenza, n.s non significativo

Prevalenza delle comorbidità

I soggetti ipo-ADPN erano caratterizzati da un significativo aumento della prevalenza di pazienti con obesità ($p < 0,005$), obesità viscerale ($p < 0,003$), ipertrofia ventricolare sinistra ($p < 0,001$), Mets ($p < 0,0003$) e CAD ($p < 0,003$) rispetto ai pazienti con normali valori di ADPN. Al contrario, la prevalenza di soggetti diabetici, ipertesi e insulino-resistenti non era significativamente differente tra i 2 gruppi (Tabella 5).

Tabella 5 Prevalenza delle comorbidità cardiometaboliche in pazienti suddivisi secondo i valori di Adiponectina

	ADPN normale (ADPN ≥ 6 $\mu\text{g/ml}$)	ipo-ADPN (ADPN < 6 $\mu\text{g/ml}$)	p
Casi n	95	40	
Paz Obesi (%)	57.9 (55/95)	92 (37/40)	< 0.005
Paz con Obesità viscerale (%)	40 (38/95)	70 (28/40)	< 0.003
Paz diabetici (%)	7.4 (7/95)	27.5 (11/40)	n.s.
Paz con ipertensione arteriosa (%)	49 (47/95)	52.5 (21/40)	n.s.
Paz con LVH (%)	9.5 (9/95)	77.5 (31/40)	< 0.001
Paz con MetS (%)	26 (25/95)	62.5 (25/40)	< 0.0003
Paz con CHD (%)	10.5 (10/95)	40 (16/40)	< 0.003
Paz con IR (%)	8.4 (8/95)	25 (10/40)	n.s.

ADPN adiponectina plasmatica, Paz pazienti, LVH ipertrofia ventricolare sinistra, MetS sindrome metabolica, CHD cardiopatia ischemica, IR insulino resistenza, n.s. non significativo

Parametri ecocardiografici

I valori di: LVM, di LVMI, IVST e RWT erano significativamente ($p < 0,0001$) aumentati ed i valori della LVEF ($p < 0,0002$) erano significativamente ridotti nei soggetti con ipo-ADPN rispetto a quelli documentati nei pazienti con normali livelli di ADPN (Tabella 6)

Tabella 6 Parametri ecocardiografici nei pazienti suddivisi secondo i valori di adiponectina

	ADPN normale (ADPN ≥ 6 $\mu\text{g/ml}$)	ipo-ADPN (ADPN < 6 $\mu\text{g/ml}$)	p
Casi n	95	40	
LVM (g)	154.6 ± 32.7	202 ± 38.6	< 0.0001
LVMI ($\text{g/h}^{2.7}$)	38.6 ± 8.2	54.2 ± 6.7	< 0.0001
LVID/h (mm/h)	2.84 ± 0.2	3.00 ± 0.2	n.s.
IVST (mm)	10.3 ± 0.2	11.2 ± 1.3	< 0.0001
RWT	0.39 ± 0.06	0.46 ± 0.09	< 0.0001
LVEF (%)	64.7 ± 2.5	62.8 ± 4.6	< 0.0002
E/A	1.5 ± 0.4	1.4 ± 0.6	n.s.
DTE (ms)	190 ± 32	198 ± 40	n.s.
IVRT (ms)	82 ± 10	78 ± 12	n.s.

ADPN adiponectina plasmatica totale, LVM massa ventricolare sinistra, LVMI massa ventricolare sinistra indicizzata, LVID/h diametro interno del ventricolo sinistro indicizzato, IVST spessore del setto interventricolare, RWT spessore relativo di parete, LVEF frazione di eiezione del ventricolo sinistro, EA rapporto onda E/A, DTE tempo di decelerazione dell'onda E, IVRT tempo di rilasciamento isovolumetrico, n.s. non significativo.

Tutti i restanti parametri ecocardiografici non erano significativamente differenti tra i due gruppi (Tabella 3). All'analisi della relazione lineare i valori di LVMI, erano correlati direttamente con il BMI ($R = 0.34$; $p < 0.001$), MBP ($r = 0.29$; $p < 0.001$), MetS ($R = 0,28$; $p < 0.001$) e inversamente con ADPN ($r = -0.57$; $p < 0,0001$) (Tabella 7).

Tabella 7 Correlazione tra LVMI ed i parametri cardiometabolici

LVMI	R	P
Sesso	- 0.02	0.849
Età	0.08	0.377
BMI	0.34	<0.001
WHR	0.04	0.616
MBP	0.29	<0.001
ADPN	- 0.57	<0.0001
HDL-C	0.05	0.299
Trigliceridi	0.09	0.411
HOMA-IR	0.07	0.389
Diabete	0.10	0.811
MetS	0.28	<0.001

LVMI massa ventricolare sinistra indicizzata, BMI indice di massa corporea, WHR rapporto vita-fianchi, ADPN adiponectina plasmatica, HDL-C lipoproteine ad alta densità, HOMA-IR valutazione del modello omeostatico dell'insulino resistenza, MetS sindrome metabolica

Per spiegare l'interazione tra ADPN e MetS sul danno cardiaco, i due gruppi di pazienti (con normali o bassi livelli di ADPN) sono stati ulteriormente suddivisi in quattro sottogruppi, secondo la concomitante presenza o assenza di MetS.

Una maggiore prevalenza di LVH ($p < 0,001$) e CAD ($p < 0,01$) è stata documentata, nel gruppo di pazienti con normale ADPN e MetS rispetto ai soggetti con normale ADPN senza MetS.

Al contrario, in soggetti con ipo-ADPN la presenza di MetS non ha modificato la prevalenza di LVH E CAD e (Tabella 8).

Tabella 8 Parametri ecocardiografici dei pazienti suddivisi secondi i livelli di adiponectina e secondo la presenza o meno di sindrome metabolica

	ADPN normale (ADPN ≥ 6 $\mu\text{g/ml}$)		ipo-ADPN (ADPN < 6 $\mu\text{g/ml}$)	
	MetS	no Mets	MetS	no MetS
Casi n	28	67	25	15
Sesso (M/F)	15/13	38/29	12/13	9/6
Età (anni)	52.7 \pm 10.1	50.8 \pm 9.8	48.1 \pm 6.8	48.4 \pm 6.3
ADPN ($\mu\text{g/ml}$)	8.3 \pm 1.4	9.4 \pm 2.1	4.95 \pm 0.6	5.49 \pm 0.6
LVM (g)	155.7 \pm 35.3	152.0 \pm 26.1	204.1 \pm 41.7	198.4 \pm 32.0
LVMI (g/h ^{2.7})	38.4 \pm 8.9	38.9 \pm 6.2	54.9 \pm 7.6	53.1 \pm 4.5
LVID/h (mm/h)	2.88 \pm 0.18	2.82 \pm 0.19	2.98 \pm 0.21	3.00 \pm 0.17
IVST (mm)	9.4 \pm 0.8	10.8 \pm 1.1	1.4 \pm 1.5	11.0 \pm 1.0
RWT	0.38 \pm 0.05	0.39 \pm 0.06	0.47 \pm 0.09	0.44 \pm 0.08
LVEF(%)	64.8 \pm 1.5	64.6 \pm 2.7	62.4 \pm 3.1	63.5 \pm 2.1
Paz Obesi (%)	64.3 (18/28)	52.2 \pm (35/67)	92 (23/25)	86.6 (13/15)
Paz con LVH (%)	14.3 (4/28)	7.5 (5/67)*	76 (19/25)	80 (12/15)
Paz con CHD (%)	21.4 (6/28)	6 (4/67)**	40 (10/25)	40 (6/15)

ADPN adiponectina, MetS sindrome metabolica, LVM massa ventricolare sinistra, LVMI massa ventricolare sinistra indicizzata, LVID/h diametro interno del ventricolo sinistro indicizzato, IVST spessore del setto interventricolare, RWT spessore relativo di parete, LVEF frazione di eiezione del ventricolo sinistro, EA rapporto onda E/A, DTE tempo di decelerazione onda E, IVRT tempo di rilasciamento isovolumetrico, LVH ipertrofia ventricolare sinistra, CHD cardiopatia ischemica, paz pazienti

*Z test: $z = 5.223$; $p < 0.001$ vs pazienti con ADPN normale e MetS

** z test: $z = 3.207$; $p < 0.01$ vs pazienti con ADPN normale e MetS

Regressione multipla

Sono stati utilizzati due modelli di regressione per valutare il ruolo indipendente delle variabili considerate nei riguardi delle modificazioni della LVMI.

In entrambi i modelli si è osservato una relazione indipendente tra ADPN e LVMI. Nel modello 2 si è altresì osservato che il BMI si associava in maniera indipendente con LVMI (Tabella 9).

Tabella 9 Analisi della regressione multipla

LVMI	$\beta \pm SE$	p
Modello 1		
Età	0.22 ± 0.075	0.004
Sesso	0.88 ± 1.3	0.511
MetS	0.99 ± 1.4	0.490
ADPN	-16.0 ± 1.4	<0.001
Costante	26.4 ± 4.1	<0.001
Modello 2		
Età	0.23 ± 0.7	<0.001
Genere	4.6 ± 0.7	0.006
BMI	0.59 ± 0.2	0.005
MBP	0.15 ± 0.01	0.167
Diabete	0.10 ± 1.7	0.951
ADPN	-15.4 ± 1.5	<0.001
Costante	36.1 ± 10.4	<0.001

Il modello 1 include età, sesso, MetS e ADPN come covariate. Il modello 2 include tutte le variabili del modello 1 tranne MetS. Inoltre sono state incluse alcune componenti di MetS (BMI, MBP, diabete).

MetS sindrome metabolica, ADPN adiponectina, BMI indice di massa corporea, MBP pressione arteriosa media

3.6 Discussione e conclusioni

È ormai noto che bassi livelli sierici di adiponectinemia sono presenti in soggetti con obesità viscerale, ipertensione arteriosa e altre comorbilità cardiometaboliche (29,30,34-37,49,57). L'ADPN svolge inoltre un ruolo importante nel rimodellamento cardiaco influenzando la comparsa dell'ipertrofia ventricolare sinistra (33,38-45,50-55).

Tutti questi dati provengono da studi che hanno valutato il ruolo protettivo dell'ADPN in pazienti con malattie preesistenti (ipertensione, diabete di tipo 2, obesità).

Per tali motivi abbiamo disegnato uno studio volto a valutare la prevalenza delle comorbidità cardiometaboliche e le variazioni della geometria ventricolare sx in pazienti con alto rischio cardiometabolico suddivisi sulla scorta di valori di ADPN normale o ridotta.

I risultati del nostro studio indicano che i pazienti con ridotti livelli di ADPN sono caratterizzati da una significativa maggiore prevalenza di obesità, obesità viscerale, ipertrofia ventricolare sx, sindrome metabolica e malattia coronarica, rispetto ai pazienti con normali livelli di ADPN, suggerendo che l'ipoadiponectinemia potrebbe essere considerata un marker cardiometabolico.

Tale ipotesi verrebbe supportata dal ruolo rilevante che l'ADPN svolge sulla geometria e sulla funzione del ventricolo sinistro dimostrata nel presente studio. Infatti, nella nostra popolazione LVMI si correla positivamente con il BMI, la pressione arteriosa media e sindrome metabolica e negativamente con ADPN.

L'analisi della regressione multipla indica che le relazioni LVMI-ADPN e LVMI-BMI rimangono indipendenti anche dopo correzione per le altre variabili prese in considerazione.

Questi risultati suggeriscono un ruolo predittivo di ADPN e BMI sulla comparsa della ipertrofia ventricolare sx in pazienti a rischio cardiometabolico. Bisogna altresì sottolineare che è stato precedentemente dimostrato che la sindrome metabolica ha una maggiore influenza sulla comparsa dell'ipertrofia ventricolare sx soprattutto nelle donne e tale effetto è solo parzialmente indipendente dall'effetto di alcuni fattori che influenzano la comparsa di LVH.

I nostri dati indicano invece che la presenza di sindrome metabolica è in grado di influenzare la prevalenza di ipertrofia ventricolare sinistra, ma solo in soggetti con livelli di ADPN normale.

Tale effetto scompare invece nei soggetti con bassi livelli di ADPN.

Ciò è in accordo con alcuni studi che indicano che la sindrome metabolica non è in grado di predire l'ipertrofia ventricolare sx indipendentemente dall'incremento della adiposità (66,67).

La significativa relazione indipendente tra LVMI e BMI da noi evidenziata sembra sostenere tale ipotesi anche se non è ancora chiaro se la sindrome metabolica, in quanto tale, aggiunga qualcosa in più nel predire il danno d'organo rispetto a quanto si verifica analizzando la somma di ciascuna delle sue componenti.

I risultati da noi ottenuti suggeriscono che la sindrome metabolica non è un predittore rilevante dell'ipertrofia ventricolare sx in presenza di bassi livelli di ADPN, come dimostrato dai risultati della regressione multipla i quali indicano che l'ADPN e il BMI possono essere considerati i più importanti predittori associati a modificazione della geometria ventricolare sinistra in soggetti a rischio cardiometabolico.

Analizzando un altro aspetto e cioè l'influenza nella funzione ventricolare sinistra, i nostri dati indicano una relazione di LVEF nei soggetti con ipo-ADPN, mentre la mancanza di alterazioni della funzione diastolica da noi evidenziata potrebbe essere giustificata dall'età dei pazienti studiati ed in tal caso l'incremento dei valori di LVMI potrebbe essere considerato un'alterazione precoce in questi soggetti.

In tale ambito alcuni studi eseguiti su piccoli campioni per lo più in pazienti con malattia preesistente come il diabete di tipo 2, ipertensione arteriosa o l'obesità hanno riportato la presenza di una relazione inversa tra ADPN, LVM e disfunzione diastolica (66,67).

Un altro aspetto è legato al ruolo fisiopatologico dell'ADPN sull'ipertrofia ventricolare sx. La convinzione comune è che i meccanismi capaci di aumentare la massa ventricolare sx non sono soltanto emodinamici ma anche metabolici (68).

Infatti un ampio studio mostra che il 50% di variazione di massa ventricolare sx può essere spiegato da fattori demografici e emodinamici ed in questo campo un ruolo importante è stato recentemente attribuito alla ADPN (68).

La relazione negativa tra ADPN e LVMI da noi riportata nei soggetti ad alto rischio cardiometabolico può anche contribuire alla comprensione di tale meccanismo, dal momento che, la perdita degli effetti protettivi dell'ADPN potrebbe causare un aumento di massa ventricolare sx in questi soggetti. Tale interpretazione viene ulteriormente avvalorata dalla dimostrazione che la somministrazione di ADPN potrebbe avere una applicazione clinica pratica per ridurre l'ipertrofia ventricolare sx.

Bisogna tenere in considerazione alcuni limiti del nostro studio ed in particolare:

1) la nostra popolazione è composta esclusivamente da pazienti studiati nel centro di ipertensione e malattie metaboliche ciò può spiegare la prevalenza di sindrome metabolica, diabete, ipertensione arteriosa e dislipidemia nei soggetti da noi arruolati.

Tuttavia tale reclutamento risulta importante se si vogliono analizzare pazienti “real life”.

2) non è stato possibile tenere in considerazione tutti i dettagli delle diverse classi di farmaci assunti dai i pazienti. Tuttavia, questo è un limite comune di molti lavori pubblicati quando si analizzano pazienti “real life”.

3) Il nostro studio è di tipo trasversale per cui non possiamo provare la causalità o capacità predittiva, ma solo discernere l'associazione tra ADPN e LVMI. La valutazione del rapporto causa/ effetto tra ipoadiponectinemia e ipertrofia ventricolare sinistra richiederebbe uno studio prospettico con una coorte di pazienti più ampia.

In conclusione, il presente studio indicherebbe che l'ipo-ADPN si associa ad una maggiore prevalenza di comorbidità cardiometaboliche e ad un incremento dei valori di LVMI.

In questo particolare sottogruppo di pazienti, caratterizzato dalla contemporanea presenza di comorbidità cardio-metaboliche e ridotti livelli di adiponectina, l'adiponectina e il BMI, sembrerebbero i predittori più importanti del danno cardiaco.

Per confermare tale ipotesi sarebbe necessario uno studio prospettico a lungo termine con un più elevato numero di pazienti, volto a valutare anche, se l'incremento dei livelli di ADPN

indotti da una terapia appropriata possano essere in grado di ridurre l'ipertrofia ventricolare sx. In tal modo, in accordo con alcuni dati recenti riportati in letteratura, l'ADPN potrebbe diventare un nuovo marker utile nella gestione dei pazienti con elevato rischio cardiometabolico (56,69).

BIBLIOGRAFIA

Articoli su rivista

1. World Health Organization. European Charter on counteracting obesity. 2006.
2. World Health Organization. The Asia-Pacific perspective: redefining obesity and its treatment. 2000.
3. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et. al. INTERHEART Study Investigators. Obesity and the risk of myocardial infarction in 27,000 participants from 52 countries: a case-control study. Lancet. 2005; 366: 1640-9.
4. Bray GA, Bellager T. Epidemiology, trends, and morbidities of obesity and metabolic syndrome. Endocrine. 2006; 29: 109-117.
5. Flegal KM. Epidemiologic aspects of overweight and obesity in the United States. Physiology & Behavior. 2005; 86: 599-602.
6. Iacobellis G, Ribaudo MC, Zappaterreno A et al. Prevalence of uncomplicated obesity in an italian obese population. Obesity research. 2005; 13: 1116-1122.
7. Pi-Sunyer FX. The epidemiology of central fat distribution in relation to disease. Nutr Rev. 2004; 62(7 Pt 2): S120-126.
8. Poirier P, Giles TD, Bray GA, et. al.. Obesity and cardiovascular disease: pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss: an update of the 1997 American Heart Association Scientific Statement on Obesity and Heart Disease from the Obesity Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism; American Heart Association; Obesity Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. Circulation. 2006; 113: 898-918. 99.

9. Kannel WB, D'Agostino RB, Cobb JL. Effect of weight on cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr.* 1996; 63: 195-225.
10. Willet WC et al. Weight, weight change and coronary heart disease in women. Risk within the "normal" weight range. *JAMA.* 1995; 273: 461-465.
11. Stamler R, Stamler J, Riedlinger WF, Algera G, Roberts RH. Weight and blood pressure. Findings in hypertension screening of 1 million Americans. *JAMA.* 1978; 240: 1607-1610.
12. Dyer AP, Elliot P. The INTERSALT study: relations of body mass index to blood pressure. INTERSALT Co-operative Research Group. *J Hum Hypertens.* 1989; 3: 299-308.
13. Tumuklu MM, Etikan I, Kisacik B, Kayikcioglu M. Effect of obesity on left ventricular structure and myocardial systolic function: assesmente by tissue doppler imaging and strani/strani rate imaging. *Echocardiography.* 2007; 24: 802-809.
14. Kenchaiah S, Evans JC, Levy D et al. Obesity and the risk of heart failure. *N Engl J Med.* 2002; 347: 305-13.
15. Despres JP. Dyslipidaemia and obesity. *Clinical Endocrinology and Metabolism.* 1994; 8: 629-660.
16. Visceral obesity and metabolic syndrome: two faces of the same medal?
R. Scaglione, T. Di Chiara, T. Cariello, G. Licata. *Int Emerg Med* _2010; 5(2):111-119.
17. Miranda PJ, DeFronzo RA, Califf RM, Guyton JR. Metabolic syndrome: definition, pathophysiology, and mechanisms. *Am Heart J.* 2005; 149(1): 33-45.
18. Carey DG, Jenkins AB, Campbell LV, Freund J, Chisholm DJ. Abdominal fat and insulin resistance in normal and overweight women: direct measurements reveal a strong relationship in subjects at both low and high risk of NIDDM. *Diabetes.* 1996; 45: 633-638.
19. Wajchenberg BL. Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome. *Endocrine Reviews.* 2000; 21: 697-738.

20. Ahima RS, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *Trans Endocrinol Metab.* 2000; 11: 327-332.
21. Cypess AM, Lehman S, Williams G, et al. Identification and importance of brown adipose tissue in adult humans. *New Engl J Med.* 2009; 360: 1509-17.
22. Virtanen KA, Lidell ME, Orava J, et al. Functional brown adipose tissue in healthy adults. *New Engl J Med.* 2009; 360: 1518-25.
23. Ailhaud G. Adipose tissue as an endocrine organ. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2000; (suppl.2): S1-S3.
24. Iacobellis G, Assael F, Ribaudo MC, et al. Epicardial fat from echocardiography: a new method for visceral adipose tissue prediction. *Obes Res.* 2003; 11: 304-10.
25. Fontana L, Eagon JC, Trujillo ME, Scherer PE, Klein S. Visceral fat adipokine secretion is associated with systemic inflammation in obese humans. *Diabetes.* 2007; 56:1010-3.
26. Tilg H, Moschen AR. Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity. *Nat Rev Immunol.* 2006; 6: 772-83. 108.
27. Romacho T, Elsen M, Röhrborn D, et al. Adipose Tissue and its Role in Organ Crosstalk. *Acta Physiol (Oxf)* 2014; doi: 10.1111/apha.12246.
28. Hajer GR, van Haeften TW, Visseren FLJ. Adipose tissue dysfunction in obesity, diabetes, and vascular diseases. *Eur Heart J.* 2008; 29: 2959-2971.
29. Di Chiara T, Argano C, Corrao S, et al. Hypoadiponectinemia: a link between visceral obesity and metabolic syndrome. *J Nutr Metab* 2012; 1-7.
30. Hotta K., Funahashi T., Arita Y., et al. Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, Adiponectin, in type 2 diabetic patients. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2000; 20: 1595-1599.

31. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, et al. Adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, suppresses lipid accumulation and class A scavenger receptor expression in human monocyte-derived macrophages. *Circulation*. 2001; 103: 1057-63.
32. Arita Y, Kihara S, Ouchi N, et al. Adipocyte-derived plasma protein adiponectin acts as a platelet-derived growth factor-BB-binding protein and regulates growth factor-induced common postreceptor signal in vascular smooth muscle cell. *Circulation*. 2002; 105: 2893-8.
33. Shibata R, Sato K, Pimentel D et al. Adiponectin protects against myocardial ischemia-reperfusion injury through AMPK- and COX-2-dependent mechanisms. *Nature Medicine*. 2005; 11: 1096 – 1103. 106.
34. Adamczak M, Wiecek A, Funahashi T, et al. Decreased plasma adiponectin concentration in patients with essential hypertension. *Am J Hypertens*. 2003;16(1):72-75.
35. Kojima S, Funahashi T, Maruyoshi H, et al. Levels of the adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, have a close relationship with atheroma. *Thromb Res* 2005; 115: 483-490.
36. Zhang H, Mo X, Hao Y, et al. Adiponectin Levels and Risk of Coronary Heart Disease: A Meta-analysis of Prospective Studies. *Am J Med Sci*. 2013; 345(6):455-61.
37. Di Chiara T, Licata A, Argano C, et al. Plasma adiponectin: A contributing factor for cardiac changes in visceral obesity-associated hypertension. *Blood Pressure* 2013, Sept 9. early online 1-7, DOI:10.3109/08037051.2013.823767.
38. Hong SJ, Park CG, Seo HS, et al. Associations among plasma adiponectin, hypertension, left ventricular diastolic function and left ventricular mass index. *Blood Pressure* 2004, 13: 236–242.

39. Kozakova M, Muscelli E, Flyvbjerg A, et al. Adiponectin and left ventricular structure and function in healthy adults. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2008, 93: 2811–2818.
40. Mitsuhashi H, Yatsuya H, Tamakowshi K, et. al. Adiponectin level and left ventricular hypertrophy in Japanese men. *Hypertension* 2007; 49 (6): 1448-1454.
41. Pischon T, Girman CJ, Hotamisligil GS, Rifai N, Hu FB, Rimm EB. Plasma adiponectin levels and risk of myocardial infarction in men. *JAMA*. 2004; 291: 1730-7.
42. Kumada M, Kihara S, Sumitsuji S, Kawamoto T, Matsumoto S, Ouchi N et. al. Coronary artery disease association of hypoadiponectinemia with coronary artery disease in men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003; 1: 85-9.
43. Goldstein BJ, Scalia RG, Xin LM. Protective vascular and myocardial effects of adiponectin. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. 2009; 6: 27-35.
44. Shibata R, Ouchi N, Ito M, et al. Adiponectin-mediated modulation of hypertrophic signals in the heart. *Nat Med* 2004; 10: 1384-1389.
45. Coppola A, Marfella R, Coppola L, et. al. Effect of weight loss on coronary circulation and adiponectin levels in obese women. *Int J Card*. 2008.
46. Katagiri H, Yamada T, Oka Y. Adiposity and cardiovascular disorders: disturbance of the regulatory system consisting of humoral and neuronal signals. *Circ Res* 2007; 101 (1): 27-39.
47. Wang C, Li L, Zhang ZG, et al. Globular adiponectin inhibits angiotensin II- induced nuclear factor kappaB activation through AMPactivated protein Kinase in in cardiac hypertrophy. *J Cell Physiol* 2010; 222: 149–155.
48. Pischon T, Hotamisligil GS, Rimm EB. Adiponectin: stability in plasma over 36 hours and within-person variation over 1 year. *Clin Chem* 2003; 49: 650-652.

49. Arita Y., Kihara S., Ouchi N., et al. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1999; 257: 79-83
50. Lee Y., Kim B.K., Lim Y.H., et al. The Relationship between Adiponectin and left ventricular mass index varies with the risk of left ventricular. Hypertrophy. *Plos One* 2013; 8(7): e70246.doi:10.1371.
51. Lu JY, Huang KC, Chang LC, et al. Adiponectin: a biomarker of obesity-induced insulin resistance in adipose tissue and beyond. *J Biomed Sci* 2008; 15: 565–576.
52. Amin RH, Mathews ST, Alli A, et al. Endogenously produced adiponectin protects cardiomyocytes from hypertrophy by a PPAR γ -dependent autocrine mechanism. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2010; 299: H690–698.
53. Hao G, Li W, Guo R, Yang JG. Serum total adiponectin level and the risk of cardiovascular disease in general population. A metaanalysis of 17 prospective studies. *Atherosclerosis* 2013; 228 (1): 29-35.
54. Kanhai DA, Kranendonk ME, Uiterwaal CS, et al. Adiponectin and incident coronary heart disease and stroke. A systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Obes Rev* 2013; 14 (7): 555-567.
55. Zhou J, Fu M, Qian J, et al. Adiponectin through its biphasic serum level is a useful biomarker during transition from diastolic dysfunction to systolic dysfunction – an experimental study. *Lipids Health Dis* 2012; 11:106.
56. Ouchi N, Shibata R, Walsh K. Cardioprotection by adiponectin. *Trends Cardiovasc. Med.* 2006; 16: 141-146.
57. Mather KJ, Goldberg RB. Clinical use of adiponectin as a marker of metabolic Dysregulation. *Best Pract. Clin. Endocrinol. Metab.* 2014; 28:107-117.
58. Crepaldi G, Belfiore F, Bosello O, et al. Special report: Italian Consensus Conference-Overweight, Obesity and Health. *Int J Obesity* 1991; 15: 781-790.

59. Scaglione R, Ganguzza A, Corrao S, et al. Central obesity and Hypertension: pathophysiologic role of renal haemodynamics and function. *Intern J Obesity* 1995; 19: 403-409.
60. American Diabetic Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diab Care*, 2010; 33 (suppl.1): S62-S69.
61. Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High blood cholesterol in Adults. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Program (NCEP-ATP III). *JAMA* 2001; 285 (19):2486-2497.
62. Devereux RB, Lutas EM, Casale PN, et al. Standardization of M-mode echocardiographic left ventricular anatomic measurements. *J Am Coll Cardiol* 1984; 4: 1222–1230.
63. Taylor J. New ESC guidelines published on stable coronary artery disease. *Eur Heart J*. 2013 ;34(38):2927-8. doi: 10.1093.
64. Corrao S, Parrinello G, Arnone S, et al. Influence of obesity on the echocardiographic evaluation of left ventricular ejection fraction by area-length method: comparison with radionuclide angiography. *J Cardiovasc Diagn Proced* 1993; 11 (2): 127-134.
65. De Simone G, Devereux RB, Daniels SR, et al. Effect of growth on variability of left ventricular mass; assessment of allometric signals in adults and children and their capacity to predict cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 1056–1062.
66. Schillaci G, Pirro M, Pucci G, et al. Different impact of the metabolic syndrome on left ventricular structure and function in hypertensive men and women. *Hypertension* 2006; 47: 881–886.
67. Guerra F, Mancinelli L, Angelini L, et al. The Association of left ventricular hypertrophy with metabolic syndrome is dependent on body mass index in hypertensive overweight or obese patients. *Plos One* 2011; 6 (1): e16630.doi:10.1371.

68. Heckbert SR, Post W, Pearson GD, et. al. Traditional cardiovascular risk factors in relation to left ventricular mass, volume, and systolic function by cardiac magnetic resonance imaging: the Multiethnic Study of Atherosclerosis. J Am Coll Cardiol. 2006; 48(11):2285-92.

69. Zhang H, Mo X, Hao Y, Huang J, et. al. Adiponectin levels and risk of coronary heart disease: a metaanalysis of prospective studies. Am J Med Sc 2012; 345 (6): 455-461.

Monografie

M1: Giorgino R, De Pergola G, Bjorntorp P. Tessuto adiposo bianco e sistema endocrino. In Bosello O (Ed.). Obesità: un trattato multidimensionale. KURTIS, Milano, 1998.

M2: Rotella CM, Mannucci E, Ricca V. L'obesità. Manuale per la diagnosi e la terapia. Edizioni SEE Firenze, 1997.

M3: Dalla Volta S. Malattie del Cuore e dei vasi. McGRAW-HILL. Milano, 1996.

M4: Roldan C.A. Ecocardiografia – Guida Pratica. Edizioni Minerva Medica. Torino, 2007.